

Aus der Kinderklinik der Städtischen Kliniken in Wiesbaden
(Prof. Dr. med. F. GRASER)

Das Verhalten der Thrombozytenzahl bei nicht gestörten Früh- und Neugeborenen

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
Edeltrud Miller
aus Würzburg

1975
—

Mainz 1974

Aus der Kinderklinik der Städtischen Kliniken in Wiesbaden
(Prof. Dr. med. F. GRASER)

Das Verhalten der Thrombozytenzahl bei nicht gestörten Früh- und Neugeborenen

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
Edeltrud Miller
aus Würzburg

Mainz 1974



Fachbereichsdekan :

Prof.Dr.med. E. STRAUB

Referent :

Prof.Dr.med. F. GRASER

Korreferent :

Prof.Dr.med. U. KÖTTGEN

Tag der mündlichen Prüfung : 22.Oktober 1975

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I EINLEITUNG	1
II UNTERSUCHUNGSERGEBCHEITEN	3
A Aussehen und Darstellung der Thrombozyten	3
B Verschiedene Zählmethoden	4
C Auswahl einer geeigneten Methode zur Thrombozytenzählung bei Kleinkindern	6
III THEMABEZUGENE UNTERSUCHUNGEN IN DER LITERATUR	8
A Untersuchungen der Thrombozytenzahlen bei Frühgeborenen	8
B Verhalten der Thrombozytenzahlen bei Neugeborenen	11
C Ermittlung eines Normalwertes	14
IV EIGENE UNTERSUCHUNGEN	15
A Fragestellung	15
B Methode und Durchführung	16
C Statistische Auswertung	21
V BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE	45
VI ZUSAMMENFASSUNG	51
VII LITERATURVERZEICHNIS	53



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554420_0122

I Einleitung

Die Entdeckung der Thrombozyten vor mehr als 100 Jahren brachte die Schwierigkeit mit sich, eine geeignete Methode zur Darstellung, bzw. Zählung der Blutplättchen zu finden, die auch in der Klinik ohne einen finanziell und apparativ unzumutbaren Aufwand betrieben werden kann. So wurden eine Reihe Methoden entwickelt:

1. Zählung im gefärbten Ausstrich mit Kapillarblut (Methode nach FONIO)
2. Zählung in der Zählkammer mit Kapillarblut oder Venenblut und mit Hämolyse der Erythrozyten
3. Zählung in der Zählkammer mit Kapillarblutplasma oder Venenblutplasma

Diese Methoden lassen sich sowohl mit dem gebräuchlichen Lichtmikroskop als auch mit dem Phasenkontrastverfahren durchführen.

Trotz der großen Anzahl verschiedener Färbe- und Zählmethoden konnte bisher keine Einigung darüber erzielt werden, welche Thrombozytenzahl als Norm zu gelten habe. Wir finden in der Literatur Werte, die zwischen 100 000 und 800 000 schwanken. Die Ursache hierfür liegt nicht zuletzt in der Morphologie der Blutplättchen begründet. Erst spät konnte sich die Zählung der Thrombozyten in der Zählkammer durchsetzen, weil es zunächst kein geeignetes Lösungsmittel gab, das die Blutplättchen unter dem Mikroskop sichtbar machte.

REIN stellte den Satz auf: "Ihre einfache Zählung in der Zählkammer ist unmöglich, da sie sofort zerfallen." Dieser Satz hat indes heute seine Gültigkeit verloren, nachdem FEISSLY und LÜDIN (1948/49) den stabilisierenden Effekt des Kokains auf die Thrombozyten entdeckten. Das Kokain wurde Bestandteil eines Lösungsmittels, das gleichzeitig eine langsame und schonende Teilhämolyse des zu untersuchenden Blutes bewirkt und somit als ideale Verdünnungsflüssigkeit betrachtet werden kann (J. AHLHORN). Eine weitere wirksame Hilfe zur Sichtbar-

machung der Thrombozyten brachte das Phasenkontrastverfahren, d. h. kontrastlose mikroskopische Strukturen ohne Färbung sichtbar zu machen. Auf Grund der unterschiedlichen Dichte und Dicke werden die einzelnen Strukturbestandteile mit Hilfe von Phasenunterschieden der Lichtwellen und Differenzen der Lichtbrechung von ihrer Umgebung unterscheidbar gemacht. In Deutschland hat diese Methode allerdings im klinischen Routinebetrieb nur geringen Anklang gefunden. Lediglich HANSEN hat auf ihre Überlegenheit hingewiesen.

II Untersuchungsgegebenheiten

A Aussehen und Darstellung der Thrombozyten

Bei den Thrombozyten handelt es sich um 1 bis 4 μ große, ovale Blutzellen mit eigenem Stoffwechsel, die keine Eigenfarbe besitzen. Ihre Lebensdauer kann, gemessen mit Cr-51 markierten Zellen, mit normalerweise 7 bis 11 Tagen angegeben werden. Ihre geringe und wechselnde Größe, wobei auch Änderungen der Form beobachtet werden (30), und ihre in vitro leichte Zerstörbarkeit bedeuteten lange Zeit ein Hindernis für ihre Darstellung und damit für ihre exakte Auszählung. Die Schwierigkeit einer direkten Zählung in der Zählkammer lag früher in einer deutlichen Darstellung unter dem Mikroskop. FEISSLY und LÜDIN (18) gaben eine Methode an, die als sog. direktes Verfahren bezeichnet wird und die durch die Entwicklung der Phasenkontrastmikroskopie eine wesentlich bessere Darstellung ermöglichte (7, 10). Die zelluläre Struktur der Blutplättchen kann ohne künstliche Anfärbung erkannt werden, so daß sie von den umgebenden Zellen unterschieden werden können. Zur Verdünnung wurde eine Kokain-Lösung benutzt, die eine fast vollständige Hämolyse der Erythrozyten bewirkte, dagegen auf die in-vitro-Lebensdauer der Thrombozyten eine stabilisierende Wirkung ausübte und darüberhinaus deren Agglutination verhinderte. Die Plättchen erscheinen im mikroskopischen Bild als kleine opalisierende, kugelförmige Gebilde, die sich nach Art der Brown'schen Molekularbewegung an Ort und Stelle hin und her bewegen (2).

Unter dem Einfluß der Kokain-Lösung ist eine Quellung der Thrombozyten zu beobachten, so daß sie nahezu die Größe der Erythrozyten erreichen.

B Verschiedene Zählmethoden

Auf Grund der erkannten Eigenschaften der Thrombozyten wurden eine Reihe von Methoden entwickelt, die eine möglichst genaue Angabe über die Zahl der im Blut vorhandenen Plättchen machen sollten.

Die heute gebräuchlichen Zählmethoden lassen sich in vier Gruppen unterteilen:

1. Die direkten Zählverfahren in der Zählkammer sind der indirekten Methode nach FONIO hinsichtlich der Genauigkeit und des Arbeitsaufwandes überlegen (4). Einer definierten Menge Kapillar- oder Venenblut wird eine definierte Menge Verdünnungsflüssigkeit zugesetzt. Diese Verdünnungslösung muß folgende Eigenschaften aufweisen:

- a) Die Thrombozyten dürfen über einen gewissen Zeitraum hinweg nicht agglutinieren und müssen in statistischer Verteilung über dem gesamten Zählfeld der Kammer sichtbar werden.
- b) Die Erythrozyten müssen durch fast vollständige Hämolyse zerstört werden, um die Erkennung der kleineren Thrombozyten wesentlich zu erleichtern.

Über die Zusammensetzung der Verdünnungsflüssigkeit existieren unterschiedliche Auffassungen. Neben einer 3,8%-igen Natriumcitratlösung verwenden andere Autoren (7) eine 1%-ige Ammoniumoxalatlösung, während FEISSLY und LÜDIN (18) mit einer hypotonen Lösung salzsauren Kokains arbeiteten. DERLATH (13) verwendete an Stelle des Kokains eine 2%-ige Novokain-Lösung.

Die von FEISSLY und LÜDIN (18) entwickelte Verdünnungslösung erfüllt die an sie gestellten Bedingungen in optimaler Weise.

Kokain-Chlorhydrat bewirkt die Hämolyse der Erythrozyten innerhalb von 15 bis 20 Minuten. Außerdem nehmen die Plättchen unter dem Einfluß des Kokains Kugelgestalt an und erscheinen scharf abgrenzbar gegen die Umgebung. Diese Beobachtungen veranlaßten zu dem Schluß, daß Kokain die Plättchen nicht fixiere, sondern ihr Verhalten im extravasalen Blut modifiziere. Außerdem konnte gesehen werden,

daß das Kokain der Auflösung der Plättchen durch das Plasma entgegenwirkt; zudem wird eine Agglutination wirksam verhindert.

Die Auszählung kann auch im normalen Hellfeldmikroskop vorgenommen werden, da auch unter diesen Bedingungen eine kontrastreiche und deutliche Darstellung der Thrombozyten erreicht wird (33).

2. Die indirekten Zählmethoden gewinnen die Darstellung der Thrombozyten durch Anfärben eines Blutaussstriches mit den in der Hämatologie gebräuchlichen Farbstoffen. Die verschiedenen indirekten Verfahren, z. B. FONIO, NEUMANN (30), unterscheiden sich in der Verwendung unterschiedlicher Färbelösungen, ihrer Anwendung, der Färbedauer und in den angegebenen Normalwerten. Die Zählmethode beruht auf der Berechnung der Blutplättchen im Verhältnis zu den ausgezählten Erythrozyten, die in einer Anzahl von Gesichtsfeldern, sog. Zählfenstern, bestimmt werden. Nach einigen Angaben (31) ist die indirekte Methode der Thrombozytenzählung ungenau. Die ungleichmäßige Verteilung der Zellen beim Ausstreichen des Blutes auf dem Objektträger stellt eine wesentliche Fehlerquelle dar (6). Außerdem ist diese Methode durch eine mangelhafte Reproduzierbarkeit der Resultate gekennzeichnet.

3. Die automatischen Zählgeräte erleichtern besonders in großen Kliniken die umfangreiche Labordiagnostik, lassen jedoch auf Grund verschiedener Untersuchungen vermuten, daß mit diesen Apparaten die Zählgenauigkeit nicht oder nicht wesentlich gesteigert werden kann (14, 15, 17).

4. Die photometrische Zählmethode, entwickelt und erstmals veröffentlicht von HASCHE (22), soll der Zählung mit der Zählkammer an Geschwindigkeit, Bequemlichkeit und Genauigkeit überlegen sein. Auch diese Methode konnte sich jedoch in breiterem Rahmen bisher nicht durchsetzen.

C Auswahl einer geeigneten Methode zur Thrombozyten- zählung bei Kleinkindern

In einem gesunden Organismus, der sein Wachstum bereits abgeschlossen hat, zeigen die Thrombozyten im allgemeinen ein konstantes Verhalten, und die Schwankungsbreite ihrer Zahl bewegt sich physiologischerweise in nur engen Grenzen.

Anders liegen diese Verhältnisse im frühen und frühesten Kindesalter. Untersuchungen (24) haben gezeigt, daß hier die Thrombozytenzahl großen Schwankungen unterliegt. Das lebhafte Wachstum des kindlichen Organismus spiegelt sich auch im Verhalten des gesamten hämopoetischen Apparates wieder, was im peripheren Blutbild deutlich zum Ausdruck kommt. Die Blutplättchen lassen beim Säugling Besonderheiten erkennen, die in der späteren Altersperiode nicht mehr nachweisbar sind. Ganz besondere Verhältnisse finden sich in der Neugeborenenphase (LORENZ), in der sowohl die Neubildung als auch der Abbau aller Formelemente des Blutes anderen Gesetzmäßigkeiten unterliegen als im späteren Alter. Die Thrombozytenbildungsstätten reagieren im frühesten Kindesalter auf den geringsten Reiz. Aus diesem Grunde weisen die Thrombozyten beim Säugling sowohl in der Morphologie als auch in der Zahl Besonderheiten auf. Es kommt zum Auftreten von Mikro- und Makro-Thrombozyten, Strukturveränderungen werden erkennbar, und ebenfalls verändert ist die Resistenz gegen chemische und physikalische Einflüsse. Das Ergebnis einer Zählung ist daher auch weitgehend abhängig von der Art der Behandlung und Schonung, der die Blutplättchen in der jeweiligen Zählmethode ausgesetzt sind.

Aus diesem Grund erscheint es äußerst wichtig, eine geeignete Methode auszuwählen, die die verminderte Resistenz der Thrombozyten berücksichtigt und die Zahl der möglichen Fehlerquellen gering hält.

Bei der indirekten Methode wird der aus der Fingerbeere gewonnene Blutstropfen auf einem Objektträger ausgestrichen. Allein durch diese

mechanische Beanspruchung kann es zur Zerstörung der Blutplättchen und zur Bildung von Artefakten kommen (2). Die entstandenen Zelltrümmern werden mitgezählt, so daß bei Verwendung dieser Methode die Thrombozytenzahl signifikant erhöht ist (23). Eine weitere mögliche Fehlerquelle liegt in der Technik des Ausstreichens; denn ist der Ausstrich zu dick, so kommt es zu Überlagerungen der einzelnen Zellelemente und ihre genaue Unterscheidung ist nicht mehr möglich.

Bei der direkten Methode ist eine mechanische Beanspruchung der Thrombozyten weitgehend ausgeschlossen. Die Herstellung einer geeigneten Verdünnungsflüssigkeit, die Verdünnung einer vorgegebenen Blutmenge, das Einbringen in die Zählkammer ist bei sauberer Arbeitsweise kaum mit Fehlerquellen behaftet. Wirkt das Lösungsmittel stabilisierend auf die in ihrer chemischen Resistenz verminderten Thrombozyten, verhindert es ihre Agglutination und führt es zu einer weitgehenden Hämolyse der störend wirkenden Erythrozyten, so kann diese Lösung als geeignet angesehen werden. Die von FEISLY und LÜDIN (18) entwickelte Verdünnungslösung erfüllt diese Bedingungen.

Setzt man die mit der indirekten und der direkten Methode gewonnenen Ergebnisse in Relation zu steigenden Thrombozytenzahlen im Blut, so vergrößert sich die Differenz der Ergebnisse beider Methoden mit steigenden Blutplättchenwerten. Bei höheren Thrombozytenzahlen vergrößern sich die Fehlerquellen des Ausstrichverfahrens. Daraus folgt die größere Ungenauigkeit der mit der indirekten Methode gewonnenen Ergebnisse bei steigender Thrombozytenkonzentration (9). Dies erklärt auch die in der Literatur zu findenden erheblichen Schwankungen der Normalzahlen, die mit den verschiedensten Zählmethoden ermittelt wurden.

Somit ist das direkte Zählverfahren in der Zählkammer der indirekten Methode hinsichtlich der Genauigkeit und des Arbeitsaufwandes überlegen (4) und wird unseren Untersuchungen zugrunde gelegt.

III Themabezogene Untersuchungen in der Literatur

A Untersuchungen der Thrombozytenzahlen bei

Frühgeborenen

Alle hier genannten Autoren benutzten zur Thrombozytenzählung bei Frühgeborenen die direkte Methode. Im einzelnen unterscheiden sich die Zählungen hinsichtlich der angewandten Technik und auch die erzielten Ergebnisse variieren deutlich.

CINQUE (11) benutzte für seine Untersuchungen an Frühgeborenen zwei direkte Methoden, und zwar diejenige nach FEISSLY und LÜDIN (18) und nach PALUMBO und DINI, bei der statt mit einer Kokain-Chlorhydrat-Lösung mit einer neutralen Chininlactat-Lösung als Verdünnungsflüssigkeit gearbeitet wird, die ähnliche Eigenschaften wie die Kokain-Lösung aufweist. In seiner Studie untersuchte CINQUE insgesamt 50 Frühgeborene, deren Geburtsgewicht zwischen 1400g und 3200g lag. Er kontrollierte die Werte unabhängig vom Lebenstag zwischen dem 1. Tag und dem 120. Tag. Der Autor konnte feststellen, daß sich die mit beiden Methoden ermittelten Werte fast nicht unterscheiden. Durchschnittlich ergaben sich mit der Methode nach FEISSLY 194 460 Thrombozyten pro mm^3 und mit derjenigen nach PALUMBO 189 340 Thrombozyten pro mm^3 . Die gefundenen Thrombozytenzahlen liegen in den ersten Lebensmonaten niedriger als beim Erwachsenen und beim Frühgeborenen niedriger als beim ausgetragenen Neugeborenen. Bezüglich eines bestimmten Alters konnte kein einheitlicher Wert gefunden werden.

FOGEL (19) führte eine serienmäßige Zählung in 4-tägigem Abstand an 73 gesunden Frühgeborenen durch, deren Geburtsgewicht weniger als 2200g betrug. Das Blut wurde aus der Zehe entnommen und in einer Erythrozyten-Mischpipette mit einer RUSE-ECKERT-Lösung verdünnt; die Zählung erfolgte mit dem normalen Lichtmikroskop und zur Kontrolle mit dem Phasenkontrastmikroskop. Innerhalb der beiden Mikroskopieverfahren ergaben sich nur geringfügige Unterschiede von we-

niger als 7000 pro mm^3 . Der Autor kam zu folgendem Ergebnis: " Die Ergebnisse der dargestellten Untersuchungen zeigen, daß die meisten Frühgeborenen keine Thrombozytopenie entwickeln (Thrombozytenzahlen unter 100 000 pro mm^3) und daß ihre Zahlen beinahe immer innerhalb derer von normalen Erwachsenen liegen. Thrombozytenzahlen von schwächtigen Kindern sind vergleichbar mit denjenigen von kräftigen Kindern. Die Ergebnisse deuten an, daß Thrombozytopenie nicht allgemein bei Frühgeborenen vorkommt. "

Da MEDOFF (27) häufig niedrige Werte bei Frühgeborenen fand, führte er eine serienmäßige Thrombozytenzählung bei 26 Frühgeborenen durch, deren Geburtsgewicht unter 2200g lag. Die Untersuchung begann innerhalb der ersten 6 Lebenstage und wurde in wöchentlichem Abstand bis zum 30. Lebenstag fortgeführt, und zwar mit derselben Methode, die auch FOGEL (19) verwendete. Die von MEDOFF (27) erzielten Ergebnisse unterscheiden sich jedoch von denen FOGELs erheblich:

" Serienmäßige wöchentliche Zählungen bei 13 schwächlichen Kindern (Geburtsgewicht unter 1700g) zeigten eine Abnahme der Thrombozytenzahl auf unter 50 000 pro mm^3 am 10. bis 20. Lebenstag bei den meisten Kindern; nur ein Kind zeigte Blutungstendenz. Kräftigere Frühgeborene (Geburtsgewicht über 1700g) zeigten gewöhnlich einen sofortigen Anstieg auf 100 000 pro mm^3 und darüber am 10. Tag. Die Thrombozytenzahlen bei 26 Frühgeborenen erstrecken sich in den ersten 5 Lebenstagen zwischen 31 000 und 197 000 pro mm^3 . " Hinsichtlich der bei kräftigen Frühgeborenen gefundenen Werte befindet sich der Autor in Übereinstimmung mit den von BEIS (5) erarbeiteten Zahlen.

Auch ABALLI (1) benutzte für seine Untersuchungen die direkte Zählmethode, allerdings arbeitete er mit einer von BRECHER und CRONKITE (7) entwickelten Verdünnungslösung 1%-igen Ammoniumoxalats. Die Zählung erfolgte an 297 gesunden und lebensfähigen Frühgeborenen mit Hilfe des Phasenkontrastverfahrens. Der Autor gibt für die ersten 2 Lebenstage einen Mittelwert von 220 000 pro mm^3 an, der damit deutlich niedriger liegt als der vergleichbare Wert bei ausgetragenen Neugeborenen. Die für die 2. und 4. Lebenswoche gefundenen Mittelwerte

werden jeweils mit 260 000 und 309 000 pro mm^3 angegeben. Allgemein fand ABALLI (1) einen stetigen Anstieg der Thrombozytenzahlen, wobei sich keine Relation zum Gewicht erkennen ließ. Nur bei einem kleinen Teil der Kinder zeigte sich ein deutlicher Abfall der Werte während der 2. Lebenswoche.

TOTH (32) untersuchte die Thrombozytenzahl bei 49 Frühgeborenen in Intervallen von 12 Stunden während der ersten zwei Tage und einmal täglich während der folgenden 5 Tage. Diese Untersuchungen wurden angeregt durch klinische Beobachtungen, die zeigten, daß signifikante Blutungen bei frühgeborenen Kindern vorkommen können, besonders bei solchen niedrigen Geburtsgewichtes, und da Thrombozytopenie als einer der möglichen für Hämorrhagien verantwortlichen Faktoren angesehen werden muß. Der Autor fand keinen wesentlichen Unterschied der Thrombozytenzahlen bei Kindern mit einem Geburtsgewicht unter und solchen mit einem Geburtsgewicht über 1500g. Ein statistisch relevanter Unterschied der Werte ergab sich jedoch bei einem Vergleich von Frühgeborenen, die überlebten, mit gleichaltigen, die später starben (17 Kinder von 49). Eine schlechte Prognose ergab sich für Kinder, deren Thrombozytenzahl besonders am ersten extrauterinen Lebenstag unter 140 000 pro mm^3 lag.

B Verhalten der Zahlen bei Neugeborenen

Die immer wieder in der Literatur anzutreffenden unterschiedlichen Auffassungen über die Normalwerte der Thrombozytenzahlen bei Frühgeborenen, Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern, denen wiederum die verschiedensten Zählmethoden zugrunde liegen, veranlaßten auch McLEAN und CAFFEY, eigene Untersuchungen anzustellen. Die Autoren (25) benutzten eine direkte Methode unter Verwendung einer 3%-igen Natriumcitrat-Verdünnungslösung. Die Zählungen wurden bei 15 Neugeborenen durchgeführt, wobei der Beginn der Untersuchung variiert wurde; die ersten Blutentnahmen erfolgten beim jüngsten Kind der Gruppe 5 Stunden nach der Geburt, bei 2 Kindern innerhalb der 6. bis 12. Stunde, bei weiteren 2 Kindern innerhalb der 12. bis 24. Stunde des extrauterinen Lebens. Von den verbleibenden 10 Kindern war keines älter als 5 Tage. Die ermittelte Durchschnittszahl der Thrombozyten ergab $278\,000 \text{ pro mm}^3$; der niedrigste Wert betrug $216\,000$, der höchste $360\,000 \text{ pro mm}^3$.

In einer weiteren Untersuchungsreihe ermittelten McLEAN und CAFFEY (25) die Thrombozytenwerte von 17 Kindern im Alter von 3 Wochen bis zu einem Jahr. Diese Kinder wiesen nach der Geburt keinen erkennbaren pathologischen Befund auf und wurden aus sozialen oder diätetischen Gründen einem erneuten Krankenhausaufenthalt zugeführt. Der dabei erhaltene Mittelwert der Thrombozytenzahlen ergab sich mit $359\,000 \text{ pro mm}^3$; der niedrigste Wert mit $272\,000$, der höchste mit $568\,000 \text{ pro mm}^3$.

Bei der von den Autoren benutzten Methode werden die Erythrozyten nicht hämolysiert und ihre Zahl in der verwendeten TÜRK'schen Zählkammer gleichzeitig mitbestimmt. Sowohl bei den Neugeborenen als auch bei den Kindern im Alter bis zu 1 Jahr ergab sich offenbar keine Beziehung zwischen den Blutplättchen und anderen geformten Blutelementen.

Die umfangreichen Untersuchungen von McLEAN und CAFFEY (25) wurden im folgenden ergänzt durch Thrombozytenzählungen an Kindern in

einem Alter von 1 Jahr bis 6 1/2 Jahren und an zahlreichen Fällen von Anämie, Pneumonie, akuten Infekten, lymphatischer Leukämie und anderen, deren Ergebnisse jedoch für unsere Untersuchungen weniger relevant sind.

Auch BEIS (5) wurde durch die sehr unterschiedlichen Angaben über Thrombozyten-Normwerte in der Literatur zu eigenen Untersuchungen angeregt, die er mit der direkten Methode unter Verwendung einer Novokain-Lösung als verdünnendes, konservierendes und hämolysierendes Medium durchführte. Diese Verdünnungslösung bestand aus 3,5 g Novokain, 0,25 g NaCl und 100 g aqua dest.; zur Auszählung verwendete er eine Zählkammer nach NEUBAUER.

BEIS (5) stellte speziell die Frage nach den Normalwerten der Thrombozyten am 1. Lebenstag und in der 1. Lebenswoche bei gesunden Neugeborenen. Er arbeitete mit einer ersten Gruppe von 11 Neugeborenen und untersuchte täglich 1 Woche lang und mit einer zweiten Gruppe von 70 eintägigen Kindern ebenfalls täglich 1 Woche lang. Die Blutabnahmen aus der Fingerbeere oder Ferse des Kindes erfolgten immer zur selben Uhrzeit (5 Uhr nachmittags), um den von einigen Autoren angegebenen Tagesrhythmus in den Schwankungen der Thrombozytenzahlen auszuschalten. Der aus beiden Gruppen für den 1. Lebenstag erhaltene Mittelwert beträgt 185 000 pro mm^3 , mit einer Schwankungsbreite von minimal 104 000 und maximal 362 000 pro mm^3 . Die Plättchenzahl stieg bis zum 7. Tag auf 262 000 pro mm^3 an, und weiterführende Untersuchungen zeigten, daß der Anstieg im 3. Lebensmonat ein Maximum erreicht und die Zahl bis zum Ende des 1. Lebensjahres um diesen Wert schwankend gehalten wird.

Vergleichende Untersuchungen zwischen den direkten Kokain- und Novokain-Methoden und der indirekten FONIO-Methode wurden von BRÜSTER und RICHERT (9) durchgeführt. Die Autoren arbeiteten mit einer ersten Gruppe von 57 Kindern im Alter bis zu 1 Jahr und fanden bei insgesamt 342 Zählungen für die einzelnen Methoden folgende Mittelwerte:

Kokain 328 000 pro mm^3 , Novokain 319 000 pro mm^3 , Fonio 277 000

pro mm^3 . In Übereinstimmung mit BEIS (5) geben die Autoren an, daß bei einem Ausgangswert von etwa 200 000 pro mm^3 bei den jüngsten Kindern die Werte bis zu einem Maximum von 400 000 bis 500 000 Thrombozyten im 3. und 4. Lebensmonat ansteigen. Danach ist ein langsames Abfallen der Werte auf etwa 300 000 am Ende des 1. Lebensjahres zu beobachten. Zugleich weisen sie jedoch darauf hin, daß die Betrachtung der Einzelwerte eine große Streubreite vor allem in den ersten Lebensmonaten aufweist und bei weitem nicht alle Kinder das angegebene Maximum von etwa 500 000 Thrombozyten im 3. Lebensmonat erreichen. In einer zweiten Gruppe von 21 gesunden Neugeborenen im Alter von 1 bis 5 Lebenstagen wurden 126 Zählungen durchgeführt und gegenüber der zuerst untersuchten Gruppe deutlich erniedrigte Werte gefunden: Kokain 183 500, Novocain 173 000, 174 500 pro mm^3 bei Fonio.

C Ermittlungen eines Normalwertes

Die besonderen Eigenschaften der Thrombozyten gestalteten das Auffinden einer optimalen Zählmethode und eines innerhalb der jeweiligen Methode gültigen Normalwertes äußerst schwierig. Die unterschiedliche Resistenz der Blutplättchen gegen chemische und physikalische Einflüsse, ihre Variabilität in Form und Größe, ihre Adhäsionsneigung an den Oberflächen der verwendeten Glasgeräte, ihre ausgeprägte Agglutinationsfähigkeit führen selbst innerhalb derselben Zählmethode und bei Mehrfachzählungen mit derselben Probe zu beachtlichen Schwankungen der Ergebnisse. Sauberes und exaktes Arbeiten wird bei jeder Routineuntersuchung unerlässlich. Allgemein wird heute die Auffassung vertreten, daß eine Abweichung von $\pm 40\,000$ Zellen pro mm^3 als normal angesehen werden kann.

Vergleichende Untersuchungen direkter Methoden mit der indirekten Methode nach FONIO bestätigen die größere Leistungsfähigkeit der Zählkammerverfahren.

IV Eigene Untersuchungen

A Fragestellung

Unsere Untersuchungen sollen das Verhalten der Thrombozytenzahlen bei gesunden Früh- und Neugeborenen im Zeitraum vom 1. bis zum 9. Lebenstag aufzeigen.

Es werden nur solche Kinder für die serienmäßige Zählung herangezogen, die nach Urteil eines Kinderarztes als völlig gesund gelten und auch in den folgenden 8 Tagen klinisch unauffällig bleiben.

Im besonderen wollen wir mit unseren Untersuchungsreihen herausfinden, ob sich die Thrombozytenzahl von Frühgeborenen und Neugeborenen unterscheidet und inwieweit ein Unterschied quantitativ faßbar ist. Außerdem soll geklärt werden, ob eine Relation besteht zwischen der Blutplättchenzahl und dem Geschlecht einerseits und der Plättchenzahl und dem Geburtsgewicht andererseits.

B Methode und Durchführung

Aus den in Kapitel II C dargestellten Gründen kam für unsere Untersuchungen nur eine direkte Zählmethode in Frage. Die im Routinebetrieb der Kliniken am häufigsten verwendeten Verdünnungslösungen innerhalb der Gruppe der Zählkammerverfahren sind eine 3%-ige Kokain-Chlorhydrat- und eine 2%-ige Novokain-Lösung.

In Voruntersuchungen haben wir vergleichende Zählungen mit beiden Verdünnungslösungen durchgeführt und konnten die von BRÜSTER und RICHERT (9) gefundenen Ergebnisse praktisch bestätigen. Die mit der Kokain-Methode ausgezählten Werte lagen um durchschnittlich 7000 Thrombozyten pro mm^3 höher als vergleichbare Werte der Novokain-Methode. Gemessen an den in der Literatur angegebenen und auch von uns gefundenen Schwankungsbreiten der Thrombozytenzahlen ist dieser Unterschied als vernachlässigbar klein anzusehen.

Wir entschlossen uns für die Verwendung der Kokain-Chlorhydrat-Lösung, weil uns damit die Darstellung der Thrombozyten deutlicher und kontrastreicher erschien als mit der Novokain-Methode. Dies war insofern für uns von besonderer Bedeutung, weil wir die Auszählung mit einem gewöhnlichen Hellfeldmikroskop vornahmen und hier eine deutliche Abgrenzung der Plättchen von ihrer Umgebung unerlässlich ist, um von dieser Seite Zählfehler weitgehend auszuschließen. Bietet sich jedoch die Möglichkeit, für die Auszählung ein Phasenkontrastmikroskop zu verwenden, so gelingt die kontrastreiche Darstellung der Thrombozyten und ihre zweifelsfreie Identifizierung mit einer Novokain-Lösung sicherlich in gleicher Weise.

Es muß noch erwähnt werden, daß das Rezeptieren und die Aufbewahrung der Kokain-Lösung und damit die Beachtung der Vorschriften der Verordnung über das Verschreiben von Betäubungsmitteln als gewisser Nachteil anzusehen ist, den eine Novokain-Lösung nicht bietet.

Die Verdünnungslösung für die von uns verwendete Thrombozytenzählung nach FEISSLY und LÜDIN (18) wird folgendermaßen rezeptiert:

Cocainhydrochlorid	3,0 g
Natriumchlorid	0,2 g
aqua dest.	100,0 ml

Die Lösung wird am besten im Kühlschrank in einer braunen Flasche aufbewahrt und hält sich dort mindestens eine Woche. Sie erweist sich als unbrauchbar, sobald sie sich durch weißliche Flocken trübt.

Als weitere Hilfsmittel benötigt man eine Leuko-Pipette und eine Zählkammer nach NEUBAUER. Für unsere Untersuchungen wurde immer dieselbe Zählkammer und Pipette benutzt, um Zählfehler, die durch etwaige Ungenauigkeit in der Herstellung der Geräte auftreten könnten, auszuschließen.

Von STROBBE, ROSAM und HOFER (34) wurde gezeigt, daß für Thrombozytenzählungen sowohl Venenblut als auch Kapillarblut aus der Fingerbeere genommen werden kann, da zwischen beiden Untersuchungsmaterialien kein signifikanter Unterschied in der Blutplättchenzahl erkennbar ist. Die Verwendung von Kapillarblut brachte für uns außerdem den Vorteil, daß die Blutentnahme bei Kindern aus der Fingerbeere wesentlich leichter durchführbar ist als eine Venenpunktion.

Die Blutentnahme erfolgte an der trockenen, vorher mit einem Äther-Alkoholgemisch gereinigten Fingerkuppe der Kinder. Der Einstich mit der Hämolanzette muß so tief erfolgen, daß das Blut spontan hervortritt. Ein zusätzlicher Druck von außen würde die Zerstörung von Thrombozyten zur Folge haben und muß als Fehlerquelle angesehen werden. Der erste Blutstropfen wurde abgewischt und dann Blut in der Leuko-Pipette bis zur Marke 0,5 und sofort danach Verdünnungslösung bis zur Marke 11 aufgezogen. Die Pipette wurde kurz geschüttelt, um eine Durchmischung von Blut und Lösung zu ermöglichen und blieb dann mindestens 20 Minuten liegen, damit eine möglichst vollständige Hämolyse der Erythrozyten erreicht werden konnte. Nach dieser Zeit wurde die Pipette auf einem elektrischen Rüttler für 10 Minuten geschüttelt, bevor die Zählkammer doppelt gefüllt wurde. Wie üblich wurden die ersten Tropfen verworfen. Um eine ausreichende Sedi-

mentierung der Thrombozyten zu gewährleisten, wird die Zählkammer für mindestens 20 Minuten in eine feuchte Kammer gelegt, die ein Verdunsten der Zählkammerfüllung verhindert. Als feuchte Kammer wurde eine Petrischale verwendet, auf deren Boden ein mit Wasser getränktes Filterpapier lag, und die sorgfältig verschlossen werden konnte. Von diesem Zeitpunkt an muß jede überflüssige Bewegung der Kammer vermieden werden. Für die Zählung wurde ein normales biokulares Hellfeldmikroskop verwendet, und zwar mit einem 45-iger Objektiv und einem 6-er Okular bei stark abgeblendetem Strahlengang und ohne Filter. Die Thrombozyten erscheinen als kontrastreich abgegrenzte, runde, mattglänzende Gebilde, die eine zitternde Bewegung um ihren Platz ausführen.

Bei der Auszählung werden die Thrombozyten in 5 Gruppenquadraten der Zählkammer = 80 kleinsten Quadraten, also auf einer Gesamtfläche von $0,2 \text{ mm}^2$, gezählt. Die gefundene Zahl n wird mit 1000 multipliziert. Die Zahl 1000 ergibt sich aus folgender Formel:

$$\frac{n \times 400 \times 10 \times 20}{80} = \text{Thrombozytenzahl pro mm}^3$$

n = gezählte Thrombozyten

$1/400$ = Fläche eines der 80 kleinsten Quadrate (mm^2)

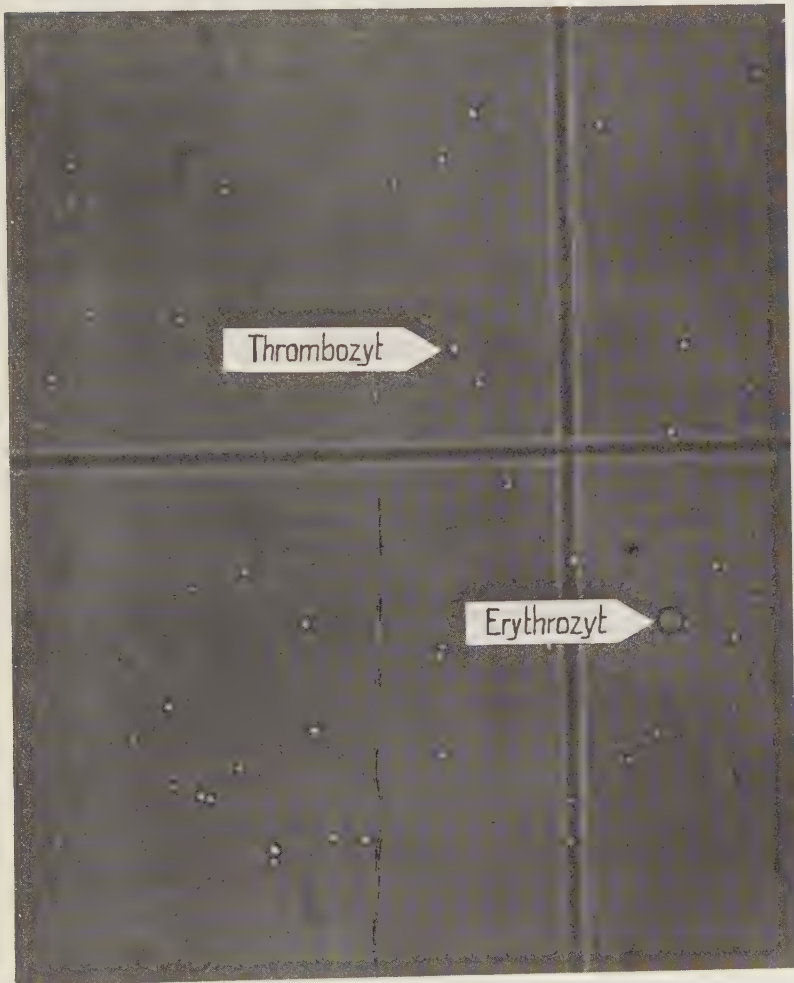
$1/10$ = Höhe der Kammer in mm

20 = Verdünnung

80 = ausgezählte kleinste Quadrate

Darstellung der Thrombozyten im Hellfeld-Lichtmikroskop bei 400-facher Vergrößerung unter Verwendung einer Kokain-Verdünnungslösung

Photo: E. Miller, hergestellt mit der automatischen Kamera des Anatomischen Instituts der Universität Mainz, Prof. Dr. MÜLLER



Mit dieser Methode wurden bei 116 Neugeborenen und 32 Frühgeborenen Thrombozytenzählungen durchgeführt, die sich vom Tag der Geburt bis zum 8. Lebenstag erstreckten.

Bei den Neugeborenen konnte die Untersuchungsreihe manchmal nicht bis zum Ende durchgeführt werden, weil die Kinder am 4. Tag aus der Klinik entlassen wurden. Bei den Frühgeborenen wurde in einigen Fällen nicht am Tag der Geburt mit der Zählung begonnen, weil die Kinder erst später zur Aufnahme in die Klinik gelangten. Die Blutentnahme wurde bei den beiden Gruppen immer zur gleichen Uhrzeit vorgenommen (18 Uhr bei den Neugeborenen; 14 Uhr bei den Frühgeborenen), um Schwankungen der Werte auszuschließen, die auf einen möglichen Tagesrhythmus zurückzuführen sind.

In beiden Gruppen wurde streng darauf geachtet, daß nur gesunde Kinder zur Untersuchung gelangten. Kinder, die während der Untersuchungszeit erkennbare pathologische Veränderungen zeigten, wurden aus der Zählung entfernt.

Werte von Frühgeborenen, die während der Untersuchungszeit plötzlich verstarben, wurden nicht in das Endergebnis einbezogen.

Das Geburtsgewicht der Kinder beider Gruppen zusammen lag zwischen 1500g und 3800g. In die Gruppe der Frühgeborenen wurden nur Säuglinge aufgenommen, deren Geburtsgewicht kleiner oder gleich 2400g war.

Insgesamt wurden in beiden Gruppen 517 Zählungen durchgeführt, wobei 235 Zählungen auf die Gruppe der Frühgeborenen entfielen.

C Statistische Auswertung

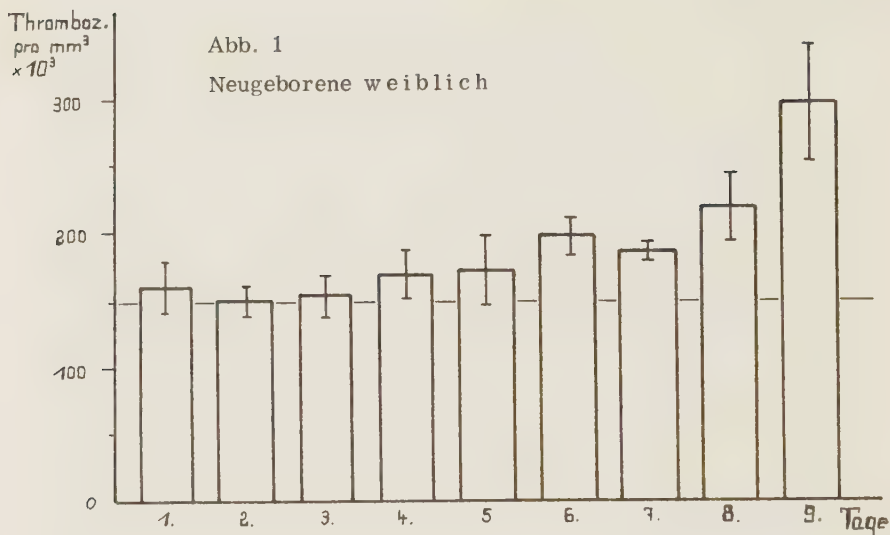
1. Mittelwerte der Thrombozytenzahlen, ihre Differenzen und Konfidenzbereiche

a) Vergleich zwischen den Geschlechtern innerhalb beider Gruppen:

Die Mittelwerte errechnen sich bei 116 Neugeborenen aus 282 Zählungen und bei 32 Frühgeborenen aus 235 Zählungen, die bei beiden Gruppen zwischen dem 1. und 9. Lebenstag durchgeführt wurden. Einen Überblick über die Mittelwerte der Thrombozytenzahlen in der Gruppe der Neugeborenen geben die Abb. 1 und 2, in der Gruppe der Frühgeborenen die Abb. 3 und 4, denen jeweils die Werte der Tabellen I und III zugrunde liegen.

In diesen Darstellungen wurde auch jeweils der Konfidenzbereich der Mittelwerte auf dem 5%-Niveau der Irrtumswahrscheinlichkeit eingetragen.

Innerhalb der beiden Gruppen wurde zuerst nach dem Geschlecht unterschieden, was aus den Tabellen I und III ersichtlich ist. Mittels des t-Testes wurde dann geprüft, ob tatsächlich ein Unterschied der Thrombozytenzahlen in den Gruppen der Neu- und Frühgeborenen an den einzelnen Tagen besteht. Es zeigte sich an keinem der zur Zählung gelangten ersten neun Lebenstage ein signifikanter Unterschied auf dem 1%-Niveau der Irrtumswahrscheinlichkeit zwischen männlichen und weiblichen Neu- und Frühgeborenen, außer in der Gruppe der Neugeborenen am 2. Lebenstag; hier zeigt sich ein auffälliger Unterschied auf dem 5%-Niveau der Irrtumswahrscheinlichkeit, der jedoch im Sinne der Fragestellung als nicht erheblich erachtet wurde.



Mittelwerte der Thrombozytenzahlen und ihre Konfidenzbereiche auf dem 5%-Niveau der Irrtumswahrscheinlichkeit nach Tabelle I



Tabelle I: Neugeborene

Zahl der Fälle n , Standardabweichung s ,
Minimal-, Maximal- und Mittelwerte der
gezählten Thrombozyten, getrennt nach
Geschlechtern

weiblich					
Tag	n	$\left[\frac{x}{s}\right] 10^2$	Minimum	Maximum	Mittelwert
1	24	426	100 000	304 000	160 479
2	35	267	100 500	216 000	150 385
3	32	332	110 000	249 000	151 968
4	34	422	115 000	298 000	168 485
5	31	545	99 000	315 000	171 048
6	21	327	141 000	276 000	197 166
7	16	170	138 000	205 000	185 875
8	12	518	157 000	342 000	218 791
9	7	813	234 000	463 000	296 928

männlich					
Tag	n	$\left[\frac{x}{s}\right] 10^2$	Minimum	Maximum	Mittelwert
1	32	396	110 000	251 000	159 156
2	40	412	91 000	269 000	165 887
3	41	381	95 000	275 000	166 500
4	42	309	110 000	240 000	161 928
5	34	318	104 500	218 000	157 250
6	34	579	115 000	389 000	190 470
7	31	581	121 000	379 000	205 774
8	28	553	112 000	345 000	214 660
9	23	669	124 000	484 000	244 847



Mittelwerte der Thrombozyten und ihre Konfidenzbereiche auf dem 5%-Niveau der Irrtumswahrscheinlichkeit nach Tabelle III



Tabelle III : Frühgeborene

Zahl der Fälle n, Standardabweichung s,
Minimal-, Maximal- und Mittelwerte der
gezählten Thrombozyten, getrennt nach
Geschlechtern

weiblich					
Tag	n	$\begin{bmatrix} \times 10^2 \\ s \end{bmatrix}$	Minimum	Maximum	Mittelwert
1	14	177	108 500	159 000	136 178
2	15	295	105 000	218 000	155 766
3	10	655	112 000	355 000	190 000
4	12	611	118 000	294 000	188 333
5	11	415	136 000	263 500	181 545
6	14	371	139 000	292 500	203 928
7	15	496	131 000	288 500	215 566
8	11	284	149 000	255 500	210 772
9	10	511	177 000	359 000	238 600

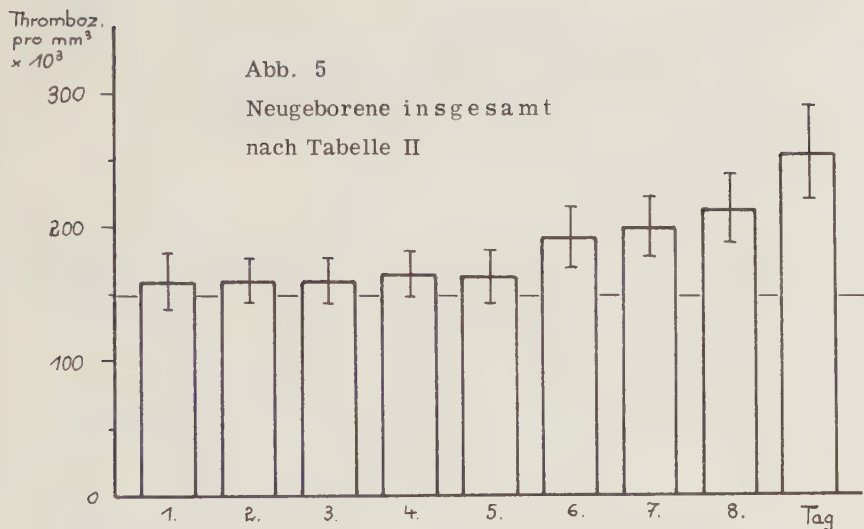
männlich					
Tag	n	$\begin{bmatrix} \times 10^2 \\ s \end{bmatrix}$	Minimum	Maximum	Mittelwert
1	15	711	104 000	372 000	155 133
2	13	406	91 500	225 000	146 038
3	12	861	96 300	412 000	182 916
4	13	711	103 000	349 000	196 115
5	15	477	100 000	284 500	165 166
6	16	401	103 000	260 500	193 875
7	16	398	122 000	276 000	197 468
8	12	459	173 000	330 000	237 541
9	13	465	206 000	385 000	254 000

Da sich ein geschlechtsgebundener, signifikanter Unterschied in den Mittelwerten der Thrombozytenzahlen nicht ergab, wurden die Mittelwerte beider Geschlechter innerhalb jeder Gruppe zusammengefaßt. Das Ergebnis ist für die Neugeborenen aus Tab.II und Abb. 5, für die Frühgeborenen aus Tab.IV und Abb. 6 zu entnehmen. In den graphischen Darstellungen sind ebenfalls die zugehörigen Konfidenzbereiche auf dem 5%-Niveau der Irrtumswahrscheinlichkeit eingezeichnet, deren entsprechenden Zahlenwerte aus den Tabellen ersichtlich sind.

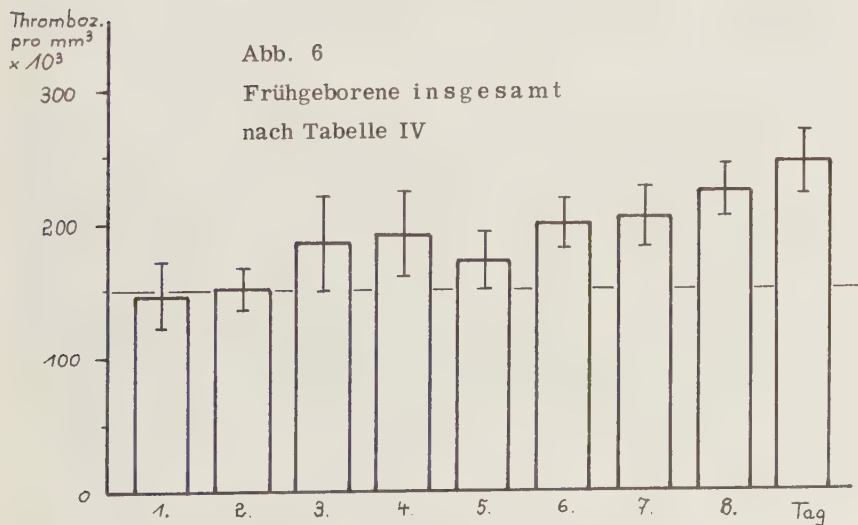
Die Zusammenfassung der Mittelwerte zeigt, daß sowohl in der Gruppe der Neugeborenen als auch in derjenigen der Frühgeborenen während der ersten 9 Lebenstage ein Anstieg der Thrombozytenzahlen zu beobachten ist.

Bei den Neugeborenen unterscheiden sich die Thrombozytenwerte während der ersten 5 Lebenstage nur geringfügig und bewegen sich mit einer maximalen Schwankungsbreite von 6000 pro mm^3 um den Wert 160 000 pro mm^3 . Ab dem 6. Lebenstag kommt es zu einem stetigen Anstieg der Plättchenzahlen bis zu einem Maximalwert von 257 000 pro mm^3 am 9. Lebenstag.

Bei den Frühgeborenen ist ein Plateau der Thrombozytenwerte in den ersten 5 Lebenstagen nicht zu beobachten. Ausgehend von einer gegenüber dem vergleichbaren Wert der Neugeborenen (159 700 pro mm^3) erniedrigten Thrombozytenzahl von 146 000 pro mm^3 am 1. Tag, kommt es zu einem schnellen Anstieg der Werte auf 186 000 pro mm^3 bis zum 3. Tag, der dann flacher aber stetig weiter zu verfolgen ist bis zu einer Plättchenzahl von 247 300 pro mm^3 am 9. Tag und sich damit den Werten der Neugeborenen nahezu angleicht. Diese Verhältnisse sind in den Abbildungen 7 und 8 noch einmal gezeigt worden. Außerdem haben wir versucht, das Verhalten der Mittelwerte der Thrombozytenzahlen in beiden Gruppen durch eine Differenzdarstellung zu verdeutlichen. Dabei wurde der Mittelwert des 1. Lebenstages als Bezugswert genommen. Die Änderung der Thrombozytenzahl an den folgenden 8 Lebenstagen wird dadurch erfaßt, daß von den Mittelwerten des 2. bis 9. Tages jeweils der Mittelwert des 1. Tages subtrahiert wurde. Die-



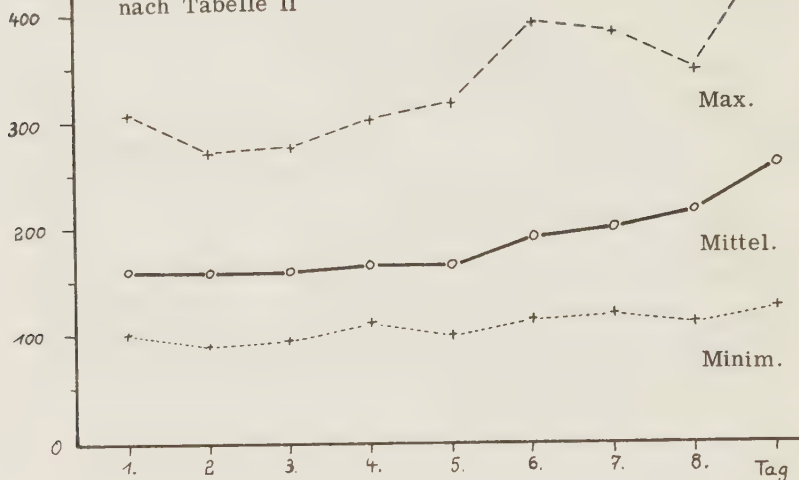
Mittelwerte der Thrombozytenzahlen und ihre
Konfidenzbereiche auf dem 5%-Niveau der Irrtumswahr-
scheinlichkeit



Thromboz.
pro mm^3
 $\times 10^3$

Abb. 7

Neugeborene insgesamt
nach Tabelle II



Maximal-, Mittel- und Minimalwerte der gezählten Thrombozyten

Thromboz.
pro mm^3
 $\times 10^3$

Abb. 8

Frühgeborene insgesamt, nach Tabelle IV

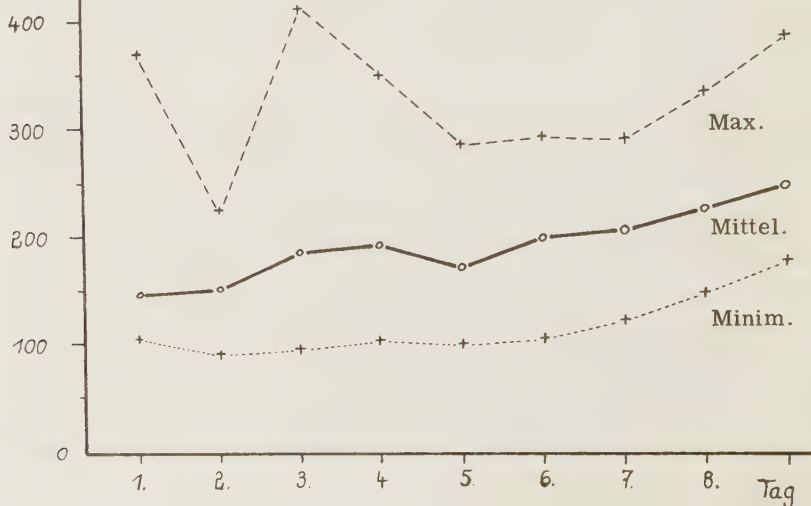


Tabelle II: Neugeborene insgesamt

Zahl der Fälle n, Standardabweichung s,
Minimal-, Maximal- und Mittelwerte der
gezählten Thrombozyten, Signifikanz S,
t-Wert des t-Testes

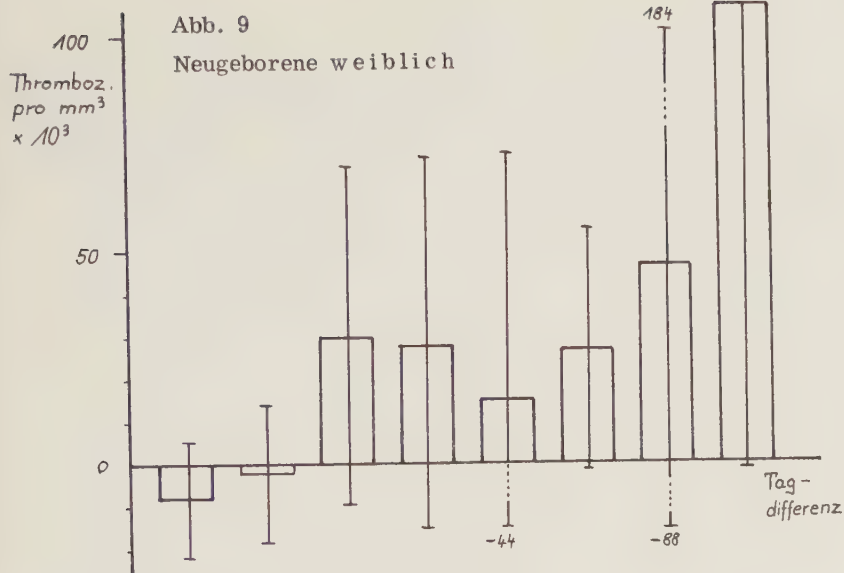
Tag	n	$\left[\times 10^2 \right]$ s	Minimum	Maximum	Mittel	S	t-Wert
1	56	405	100 000	304 000	159 723	--	+0,12
2	75	358	91 000	269 000	158 653	+	-2,19
3	73	365	95 000	275 000	160 130	--	-1,79
4	76	362	110 000	298 000	164 861	--	+0,90
5	65	442	99 000	315 000	163 830	--	+1,39
6	55	496	115 000	389 000	193 027	--	+0,54
7	47	488	121 000	379 000	199 000	--	-1,36
8	40	536	112 000	345 000	215 900	--	+0,22
9	30	726	124 000	484 000	257 000	--	+1,74

Tabelle IV: Frühgeborene insgesamt

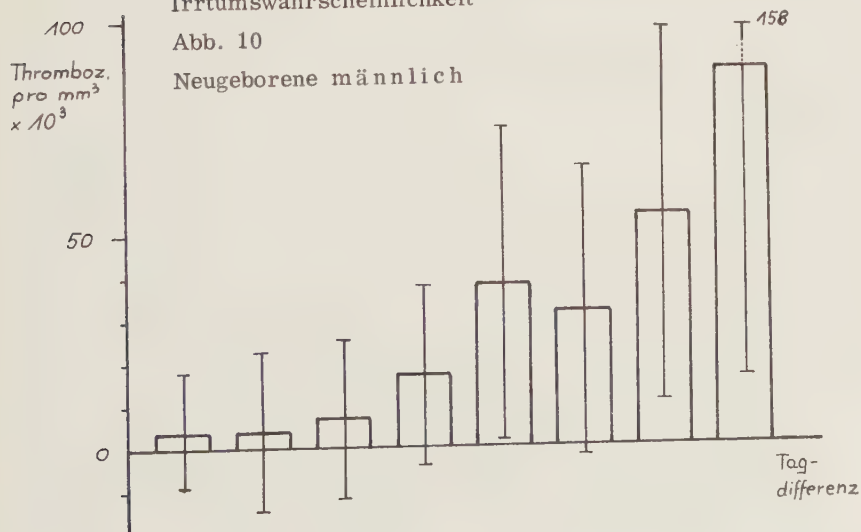
Zahl der Fälle n, Standardabweichung s,
Minimal-, Maximal- und Mittelwerte der
gezählten Thrombozyten, Signifikanz S,
t-Wert des t-Testes

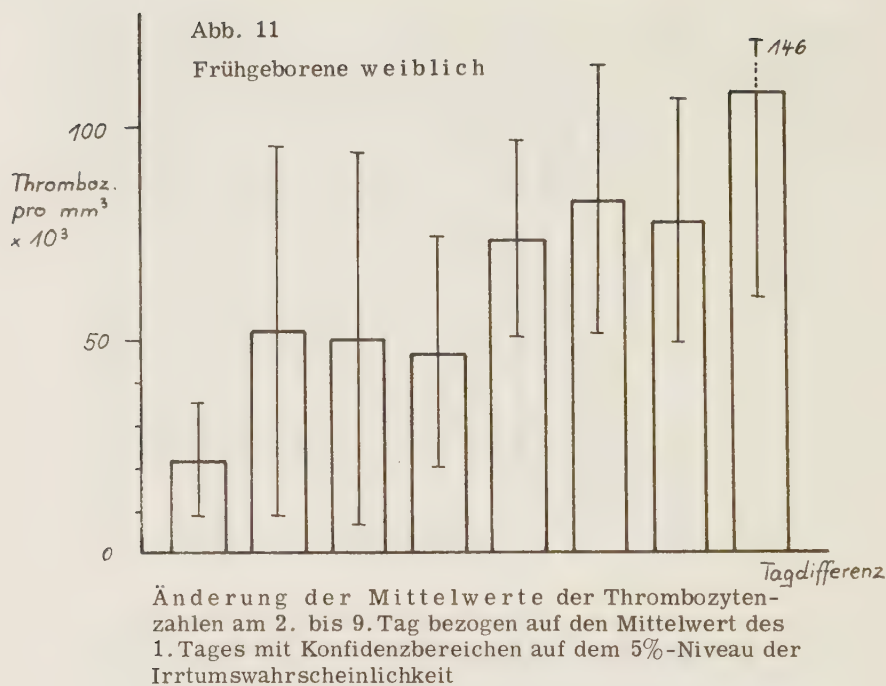
Tag	n	$\left[\times 10^2 \right]$ s	Minimum	Maximum	Mittel	S	t-Wert
1	29	526	104 000	372 000	145 982	--	-0,99
2	28	348	91 000	225 000	151 250	--	+0,76
3	22	757	96 000	412 000	186 136	--	+0,21
4	25	652	103 000	349 000	192 380	--	-0,30
5	26	450	100 000	284 500	172 096	--	+0,93
6	30	384	103 000	292 500	198 566	--	+0,71
7	31	450	122 000	288 500	206 225	--	-1,16
8	23	401	149 000	330 000	224 739	--	-1,68
9	23	481	177 000	385 000	247 304	--	-0,76

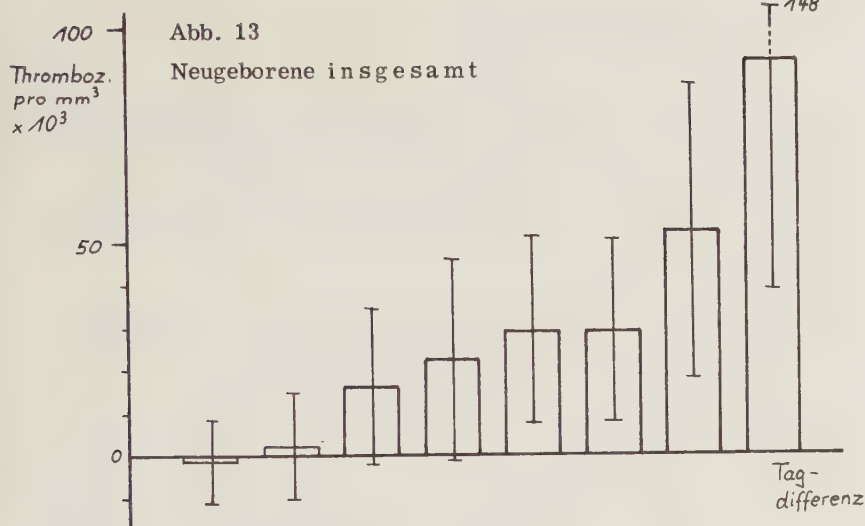
se Differenzen wurden für sämtliche Mittelwerte der Früh- und Neugeborenen, sowohl getrennt als auch zusammengefaßt nach Geschlechtern, rechnerisch ermittelt und in den Abbildungen 9 bis 14 graphisch dargestellt, aus denen zusätzlich die Konfidenzbereiche auf dem 5%-Niveau der Irrtumswahrscheinlichkeit zu entnehmen ist.



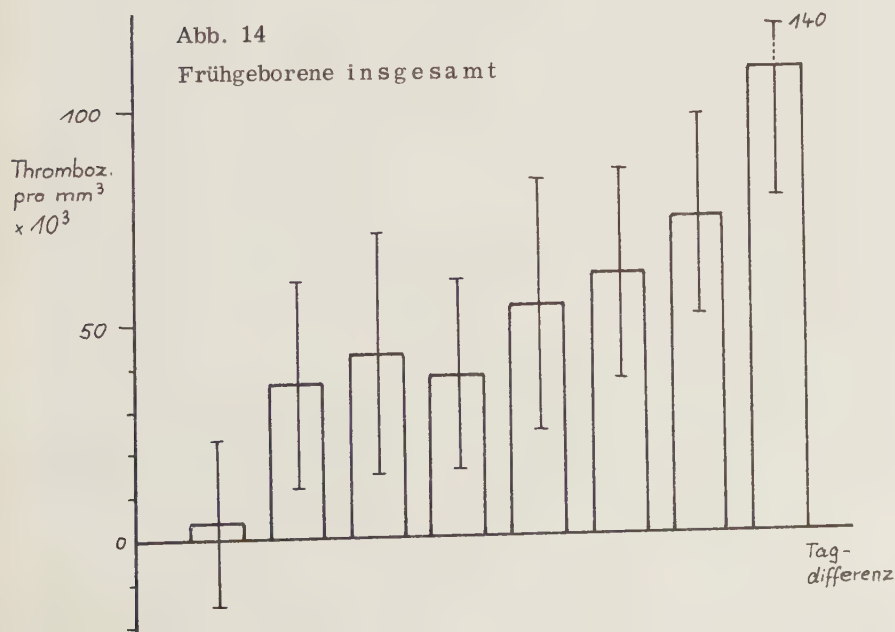
Änderung der Mittelwerte der Thrombozytenzahlen am 2. bis 9. Tag bezogen auf den Mittelwert des 1. Tages mit Konfidenzbereichen auf dem 5%-Niveau der Irrtumswahrscheinlichkeit







Änderung der Mittelwerte der Thrombozytenzahlen am 2. bis 9. Tag bezogen auf den Mittelwert des 1. Tages mit Konfidenzbereichen auf dem 5%-Niveau der Irrtumswahrscheinlichkeit



b) Vergleich der gesamten Gruppen der Neugeborenen mit derjenigen der Frühgeborenen

Es wurde versucht, einen signifikanten Unterschied zwischen den Thrombozytenwerten der Früh- und Neugeborenen zu ermitteln. Dazu wurde der t-Test mit den Mittelwerten des 1. bis 9. Lebenstages in beiden Gruppen durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tab. V zusammengefaßt worden.

Abb. 15 zeigt das Verhalten der Mittelwerte der Thrombozytenzahlen bei Früh- und Neugeborenen vom 1. bis 9. Lebenstag.

Die graphische Darstellung veranschaulicht die in Tab. V wiedergegebenen Ergebnisse; sie ermöglicht einen Einblick, in welcher Weise sich die Thrombozytenzahlen beider Gruppen während der ersten 9 Lebenstage zueinander verhalten. Demnach liegen die Werte der Frühgeborenen am Tag der Geburt niedriger als bei den Neugeborenen. Jedoch kommt es bei den Frühgeborenen schon am 2. Tag zu einem mäßigen Anstieg, der sich am 3. und 4. Tag sprunghaft fortsetzt und die Werte auf ein deutlich höheres Niveau führt als es an den vergleichbaren Tagen bei den Neugeborenen zu finden ist. Danach beobachtet man am 5. Tag einen plötzlichen Abfall, der die Plättchenzahl derjenigen der Neugeborenen zwar nicht unterschreitet, sich ihr jedoch stark nähert. Demgegenüber zeigen die Thrombozytenwerte der Neugeborenen in den ersten 5 Lebenstagen keine wesentliche Veränderung oder sprunghafte Bewegung. Ab dem 6. Tag ist für beide Gruppen ein nahezu paralleler und stetiger Anstieg der Werte zu verfolgen, wobei die Zahlen der Frühgeborenen nur geringfügig höher liegen (etwa 5000 bis maximal 10 000 pro mm³) als bei den Neugeborenen. Das unterschiedliche Verhalten der Plättchenzahlen zwischen beiden Gruppen beschränkt sich also auf die ersten 5 Lebenstage. Eine Beurteilung der in Tab. V zusammengestellten Daten zeigt, daß am 3. Tag auf dem 5%-Niveau und am 4. Tag auf dem 1%-Niveau der Irrtumswahrscheinlichkeit ein signifikanter Unterschied in den Thrombozytenzahlen bei Früh- und Neugeborenen besteht, der auch in Abb. 15 deutlich wird.

Tabelle V: Vergleich der Mittelwerte

hinsichtlich eines signifikanten Unterschiedes
zwischen der gesamten Gruppe der Neugeborenen
und Frühgeborenen mit Hilfe des t-Testes

s = Standardabweichung, n = Fallzahl

	Mittel	s	n	Mittel	s	n	Mittel	s	n
Neugeb.	159 723	405	53	158 653	358	75	160 130	335	73
Frühgeb.	145 982	523	29	151 250	358	28	186 136	757	22
t-Wert	1,334			0,939			-2,213		
Signifik.	nein			nein			<u>ja*</u>		
	1. Tag			2. Tag			3. Tag		
Neugeb.	164 831	332	76	163 830	442	35	193 027	493	55
Frühgeb.	192 330	352	25	172 095	450	26	198 566	384	30
t-Wert	-2,348			-0,800			-0,530		
Signifik.	<u>ja**</u>			nein			nein		
	4. Tag			5. Tag			6. Tag		
Neugeb.	199 000	488	47	215 900	536	40	257 000	726	30
Frühgeb.	206 225	450	31	224 739	401	23	247 304	481	23
t-Wert	-0,658			-0,683			0,553		
Signifik.	nein			nein			nein		
	7. Tag			8. Tag			9. Tag		

* = signifikant auf dem 5%-Niveau der Irrtumswahrscheinlichkeit

** = signifikant auf dem 1%-Niveau der Irrtumswahrscheinlichkeit

nein = nicht signifikant auf dem 5% Niveau der Irrtumswahrscheinlichkeit

2. Häufigkeitsverteilung der Thrombozytenzahlen

Die nachstehenden Histogramme der Abb. 16 und 17 geben einen Überblick über die Häufigkeitsverteilung der gefundenen Thrombozytenzahlen an jedem der ersten 9 Lebenstage bei gesunden Früh- und Neugeborenen. Dabei wurde in Anlehnung an die Untersuchungen von ABALLI (1) die Skala der Thrombozytenwerte in Klassen zu je 50 000 pro mm^3 eingeteilt, d.h. ausgehend von 0 - 99 900 pro mm^3 wurden die Klassen 100 000 - 149 900, 150 000 - 199 900 u. s. w. bis maximal 400 000 bis 450 000 pro mm^3 gebildet. Alle bei den Früh- und Neugeborenen gezählten Werte wurden diesem Klassensystem zugeordnet, um auf diese Weise für jeden der ersten neun Lebenstage ein Verteilungsmuster der Thrombozytenwerte in beiden Gruppen zu erhalten.

Die rechnerisch ermittelten Werte sind der Tab. VI und VII zu entnehmen.

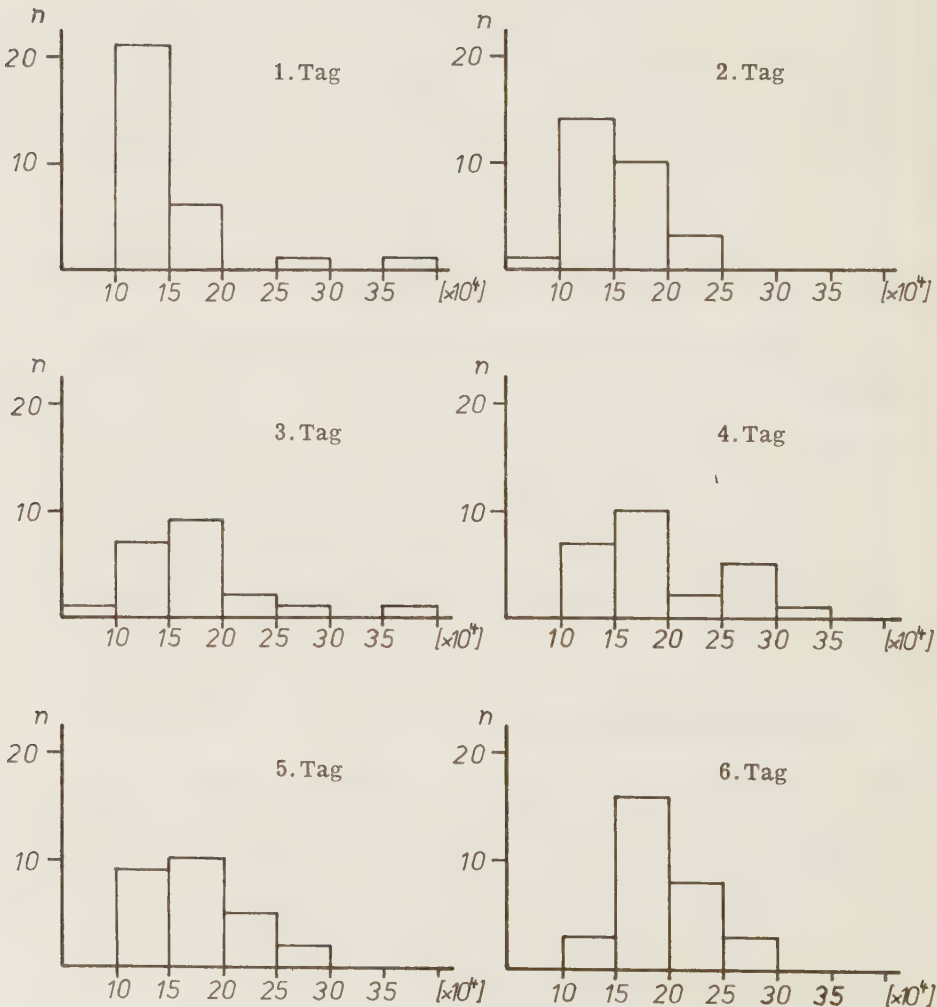
So ersieht man z. B. aus Abb. 16, daß von allen Frühgeborenen, die am 1. Lebenstag zur Zählung gelangten, die weitaus größte Zahl, nämlich 20 von insgesamt 28 Frühgeborenen, eine Thrombozytenzahl zwischen 100 000 und 150 000 aufweisen, in 6 Fällen wurden Werte zwischen 150 000 und 200 000 gezählt und nur in zwei Fällen wurden höhere Werte erreicht.

Durch die gewählte Darstellungsweise ist für jeden einzelnen Lebenstag eine ähnliche Beurteilung möglich.

Einen anschaulichen Vergleich zwischen den beiden Gruppen der Früh- und Neugeborenen hinsichtlich der Häufigkeitsverteilung an den einzelnen Lebenstagen liefert Abb. 18. In diesem Diagramm sind nach Tab. VI und VII diejenigen Bereiche der Thrombozytenzahlen ablesbar, in denen an einem bestimmten Lebenstag die meisten der zur Zählung gelangten Kinder zu finden waren.

Abb. 16: Häufigkeitsverteilung

der gefundenen Thrombozytenzahlen an den einzelnen
 Lebenstagen bei Frühgeborenen mit einer Klassen-
 einteilung der Thrombozytenwerte zu je 50 000 pro mm³
 Ordinate: n = Zahl der Fälle
 Abszisse: Klasseneinteilung der Thrombozytenzahlen



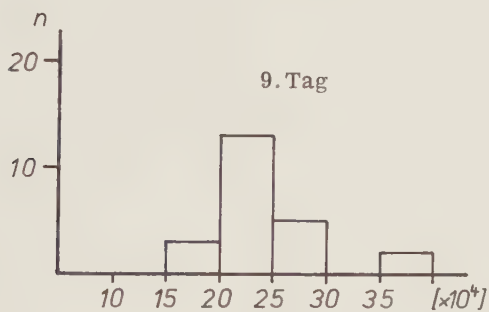
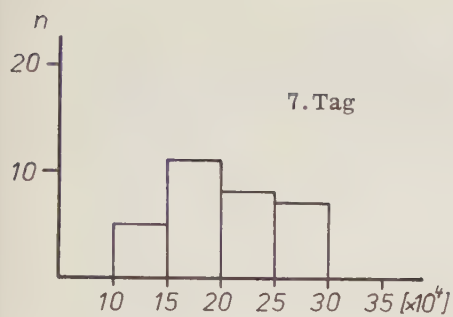
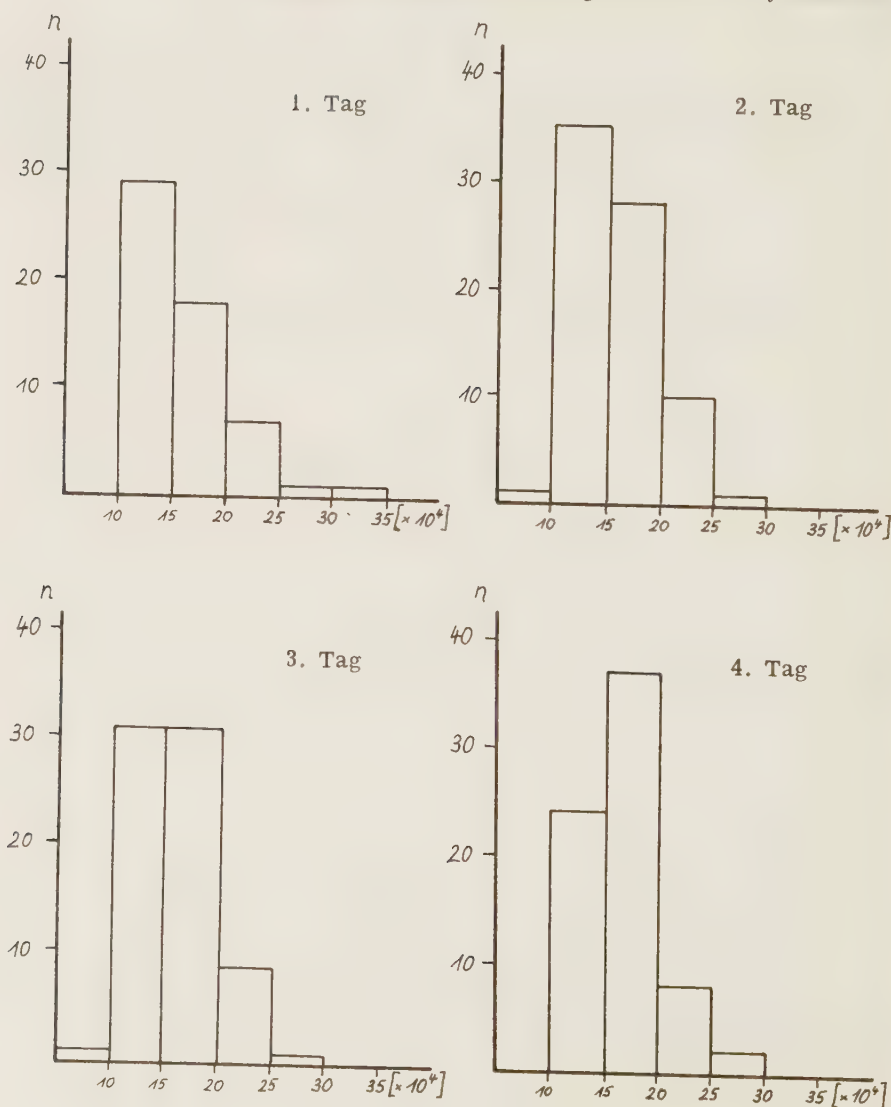


Abb. 17: Häufigkeitsverteilung

der gefundenen Thrombozytenzahlen an den einzelnen
 Lebenstagen bei Neugeborenen mit einer Klassen-
 einteilung der Thrombozytenwerte zu je 50 000 pro mm³
 Ordinate: n = Zahl der Fälle
 Abszisse: Klasseneinteilung der Thrombozytenzahlen



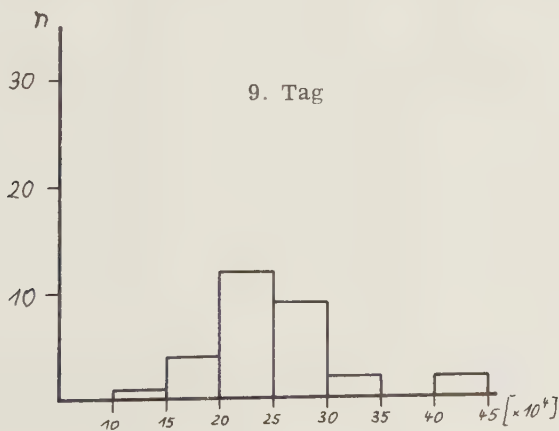
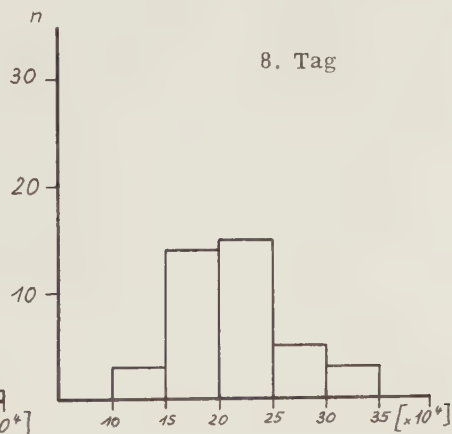
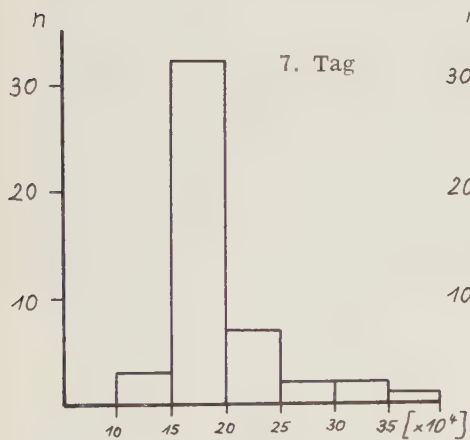
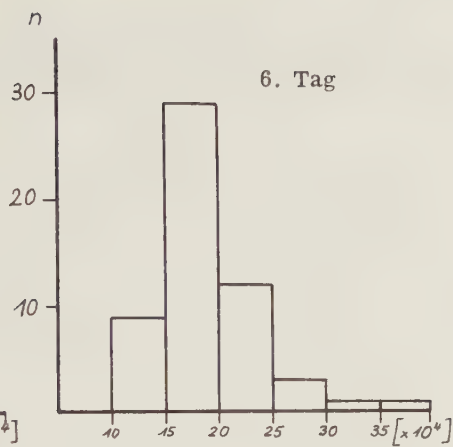
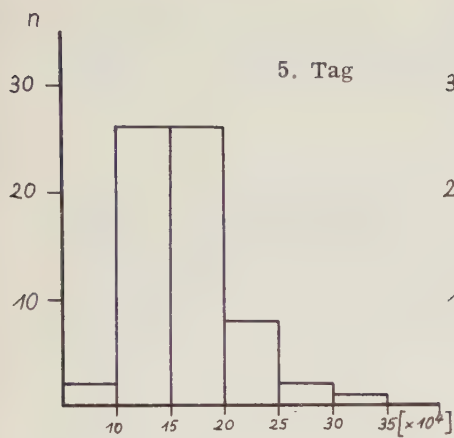
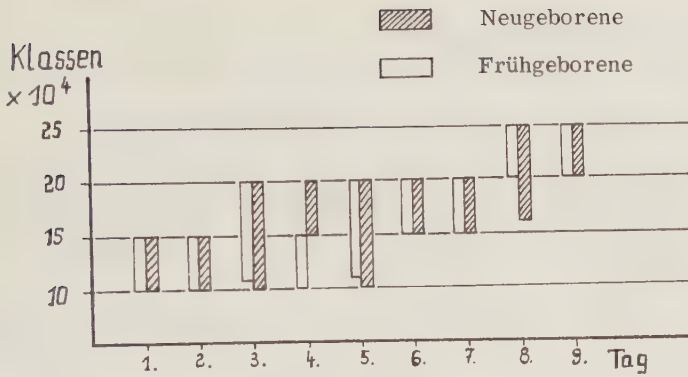


Abb.: 18



Es ist zu ersehen, daß die gebildeten Klassen von den Früh- und Neugeborenen in nahezu gleicher Häufigkeit besetzt werden. Hinsichtlich der Häufigkeitsverteilung ergibt sich somit für die beiden Gruppen kein signifikant unterschiedliches Verhalten. Bis zum 4. Lebenstag sind für beide die Klassen 100 000 bis 149 900 pro mm³ am stärksten besetzt; ein Umschlag im Verhalten wird am 5. Lebenstag beobachtet, wobei die nächst höhere Klasse, und am 8. und 9. Tag die Klasse 200 000 bis 249 900 pro mm³ am häufigsten besetzt sind.

3. Regression und Korrelation

a) Zusammenhang zwischen Thrombozytenzahl und Gewicht

Unsere Untersuchungen sollten außerdem zeigen, ob eine Abhängigkeit der Thrombozytenzahl vom Gewicht der zur Zählung gelangten Kinder besteht.

Zur Klärung dieser Frage wurde für jeden der 9 Tage eine Korrelations- und Regressionsrechnung zwischen Körpergewicht und Thrombozytenzahl vorgenommen. Diese Untersuchungen wurden bei den Neugeborenen durchgeführt, bei den Frühgeborenen nur für den 1. Tag.

Die Rechnung ergab, daß eine Relation zwischen Körpergewicht und Thrombozytenzahl nicht besteht.

b) Zusammenhang zwischen Thrombozytenzahl und Lebensalter in Stunden nach der Geburt

Zwischen dem Zeitpunkt der Geburt und dem der ersten Blutabnahme lag jeweils ein von Fall zu Fall unterschiedlich großer Zeitraum in Stunden.

Da der Thrombozytenzahl der ersten Zählung eine besondere Bedeutung als Bezugszahl (Kap. C, 1; Differenzdarstellung) zukommt, wurde eine Korrelationsrechnung vorgenommen zur Prüfung der Frage, ob eine Abhängigkeit der Thrombozytenzahl vom stündlichen Lebensalter besteht.

Es ergab sich, daß eine statistisch faßbare Relation zwischen Thrombozytenzahl und Lebensalter in Stunden nicht aufzeigbar ist.

V Besprechung der Ergebnisse

Die von uns in 282 Zählungen an 116 Neugeborenen (Geburtsgewicht 2400 g bis 3800 g) und in 235 Zählungen an 32 Frühgeborenen (Geburtsgewicht 1500 g bis 2400 g) durchgeführten serienmäßigen Untersuchungen ergaben für den 1. bis 9. Lebenstag Thrombozytenzahlen von großer Streubreite. Diese Beobachtung wird durch eine Reihe von Autoren, die sich mit der Auffindung von Normwerten beschäftigten, bestätigt (9, 29, 5). Innerhalb der ersten 9 Lebenstage betrug der von uns gemessene kleinste Wert 91 000 pro mm³, der höchste Wert 484 000 pro mm³ bei den Neugeborenen. Die Frühgeborenen lieferten innerhalb der genannten Periode einen Minimalwert von 91 000 pro mm³ und einen Maximalwert von 385 000 pro mm³.

Die von uns gefundene große Streubreite ist sicherlich nicht nur methodisch begründbar, da vergleichbare Angaben in der Literatur mit zum Teil unterschiedlichen Methoden gefunden wurden. Vielmehr meinen wir, daß sich diese Streuung aus den Besonderheiten in Morphologie, Neubildung und Abbau der Blutplättchen im frühen Säuglingsalter ergibt, zusammen mit bestimmten Eigenschaften der Zellen, wie verminderte Resistenz gegenüber chemischen und physikalischen Einflüssen, auf die in der Arbeit von LORENZ und QUAISER (24) besonders hingewiesen wurde. Auch eine konstitutionelle Komponente wäre beim gesunden Kinde denkbar; denn das Auftreten von Extremwerten, die sich aus der Häufigkeitsverteilung (Abb. 16, 17) deutlich herausheben, ist mit pathologischen Zuständen nicht erklärbar.

Die von uns angegebenen Minimal- und Maximalwerte weichen nicht wesentlich von den in der Literatur auffindbaren Werten ab (Tab. VIII). Wir meinen jedoch, daß die Aussagekraft von Extremwerten eingeschränkt ist. Die von uns im Gegensatz zu anderen Arbeiten vorgenommene Häufigkeitsdarstellung (Tab. VI, Abb. 16, 17) zeigt, daß es sich nur um vereinzelt auftretende Abweichungen handelt. Möglicherweise wurde dieser Tatsache bisher zuwenig Aufmerksamkeit geschenkt.

Diese Verhältnisse könnten zusammen mit den unten geschilderten Arbeitsmethoden anderer Autoren die Erklärung dafür liefern, daß die Normalwerte der Thrombozyten bei Früh- und Neugeborenen nach unseren Vorstellungen bisher als zu hoch angesetzt wurden. Aus der Häufigkeitsdarstellung der Abb. 16, 17 können wir jedoch die Aussage treffen, daß eine größere Wahrscheinlichkeit besteht, bei Zählungen auf vereinzelt hohe Maximalwerte zu treffen als auf vereinzelt niedrige Werte. Diese Extremwerte stecken nur die möglichen Grenzen eines Bereiches ab, in dem ein zu erwartendes Ergebnis liegen könnte. Werte unter $100\,000 \text{ pro mm}^3$ fanden wir in der Gruppe der Frühgeborenen und in der wesentlich größeren Gruppe der Neugeborenen nur in seltenen Fällen, wobei es sich um ein vorübergehendes Absinken am 2. und 3. Tag und am 5. Tag handelte und $90\,000 \text{ pro mm}^3$ nicht unterschritten wurden. Stark erniedrigte Zahlen unter $90\,000 \text{ pro mm}^3$, die von MEDOFF (27) bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht zwischen 1700 g und 2200 g beschrieben wurden, können wir nicht bestätigen. Der Autor (27) berichtet sogar von Werten unter $50\,000 \text{ pro mm}^3$ bis zu einem Minimum von $31\,000 \text{ pro mm}^3$ bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht kleiner 1700 g. Auch an anderer Stelle trifft man in der Literatur gelegentlich auf Hinweise, daß Thrombozytopenie bei Frühgeborenen zu erwarten sei. Unsere Ergebnisse und auch eine Reihe neuerer Untersuchungen (1, 5, 11, 19) können diese Beobachtungen nicht bestätigen. Beim Auftreten solcher extrem niedrigen Werte wie sie von MEDOFF (27) beschrieben werden, muß stets die Frage nach der Auswahl der Säuglinge gestellt werden. Es liegt nahe, daß Autoren, die sehr niedrige Zahlen fanden, möglicherweise klinisch faßbare pathologische Zustände oder deren beginnende Entwicklung bei den betreffenden Kindern übersahen oder eine entsprechend strenge Vorauswahl nicht trafen. McLEAN und CAFFEY (25) zeigten, daß bestimmte Krankheitsbilder im Säuglingsalter von einer deutlichen Thrombozytopenie begleitet werden.

Hinsichtlich der von uns errechneten Mittelwerte ist ein Vergleich

mit den Ergebnissen anderer Autoren (s. Tab. VIII) nur bedingt möglich, weil die dort zu findenden Mittelwerte über sehr verschieden lange Zeiträume gebildet wurden und auch unterschiedliche Methoden Anwendung fanden. Wir meinen, daß durch die im frühen Säuglingsalter gegebenen Verhältnisse hinsichtlich Morphologie und Eigenschaften der Thrombozyten und durch den zu beobachtenden kontinuierlichen Anstieg der Werte in den ersten Wochen, die Angabe eines Mittelwertes über einen zu lang gewählten Zeitraum im Sinne eines Normalwertes nicht sinnvoll erscheint, wie es zum Beispiel bei McLEAN und CAFFEY (25) über 9 Wochen geschehen ist. Diese Angaben berücksichtigen nicht die beim Säugling anzutreffende stetig ansteigende Entwicklung der Thrombozytenzahlen; sie nivellieren lediglich die Werte, was nicht der Sinn der Ermittlung eines Normwertes sein kann.

Wir haben daher abweichend von den anderen Autoren die Bildung eines Mittelwertes über die gesamte Untersuchungsdauer unterlassen und geben ihn für jeden einzelnen der ersten neun Lebenstage gesondert an. Ein Mittelwert der Thrombozytenzahlen beim jungen Säugling als Normwert erscheint uns für den praktischen Gebrauch in der Klinik nur dann verwertbar, wenn er für kurze Zeiträume, zum Beispiel einige aufeinander folgende Tage, ermittelt wurde, wobei der Thrombozytenwert am Tag der Geburt als Ausgangs- und Bezugswert dienen sollte.

Die von BEIS (5) vorgenommenen Zählungen kommen in Durchführung und Methode den unseren nahe. Er errechnete bei zwei Neugeborenen-gruppen für jeden der ersten sieben Lebenstage die Mittelwerte und schließlich für beide Gruppen den Mittelwert am ersten Lebenstag. Seine Ergebnisse liegen etwa um 20 000 bis 40 000 pro mm^3 höher als die unseren, damit jedoch noch innerhalb der üblichen Standardabweichung. Der von BRÜSTER und RICHERT (9) für den ersten Tag bei Neugeborenen gemittelte Wert von 159 000 pro mm^3 entspricht praktisch dem unseren von 159 700 pro mm^3 .

Ferner zeigten unsere Untersuchungen, daß die Thrombozytenzahlen von Frühgeborenen am Tag der Geburt niedriger liegen als diejenigen von ausgetragenen Neugeborenen. Diese Beobachtung findet sich auch bei allen Autoren, die vergleichende Zählungen bei Früh- und Neugeborenen anstellten, so unterschiedlich auch das Vorgehen hinsichtlich Methode, Beginn und Dauer der Untersuchungen sein mögen.

Der von uns gefundene und erstmals beschriebene rasche Anstieg der Thrombozytenzahlen bei Frühgeborenen am 3. und 4. Tag über die vergleichbaren Werte der Neugeborenen steht im Gegensatz zu der früheren Annahme (C. H. SMITH), daß die Zunahme der Plättchen bei Prämaturen sehr langsam erfolge. Wir möchten diesen Anstieg am ehesten als Ausdruck einer überschießenden Reaktion des hämopoetischen Apparates auf starke Reizwirkung werten, die der Wechsel vom intra- zum extrauterinen Leben für das nicht ausgetragene Kind in erhöhtem Maße bedeuten muß. Nur bei hochgradig unreifen Frühgeborenen muß man damit rechnen, daß der Thrombozytenanstieg in den ersten Lebenstagen ausbleibt.

Auch unsere Beobachtungen, daß die Thrombozytenzahlen in beiden Gruppen vom Tag der Geburt an einen kontinuierlichen Anstieg erfahren, wenn man von den intraindividuellen Schwankungen absieht, wird von den meisten Autoren geteilt. Eben dieser sich in starker Bewegung befindliche Wechsel von Neubildung und Abbau der Zellen erschwert die Festlegung eines Normalwertes der Thrombozytenzahlen für die ersten Wochen und Monate des frühesten Kindesalters. Um so mehr erscheint auf Grund der eigenen Bestimmungen der Hinweis angebracht, daß sowohl bei Neugeborenen wie bei Frühgeborenen der untere Grenzwert der Norm der Thrombozytenzahl in der ersten Lebenswoche bei $90\,000 \text{ pro mm}^3$ liegt.

Unsere Feststellung, daß eine erkennbare Relation zwischen Körpergewicht und Thrombozytenzahl bei Neugeborenen nicht besteht, befindet sich ebenfalls in Übereinstimmung mit den Ergebnissen anderer

Autoren. Möglicherweise muß man als Ausnahme Frühgeborene mit sehr niederem Geburtsgewicht hier ausklammern; doch muß man dabei auch in Rechnung stellen, daß diese Kinder in der Regel nicht frei von manifesten neonatalen Anpassungsstörungen sind.

Tab. VIII : Vergleichende Darstellung der Untersuchungsergebnisse verschiedener Autoren (N=Neugeb., F=Frühgeb.)

Lit., Verz.	Autor	Minimum	Maximum	Mittelwerte	/	nähere Erläuterungen	Methode
1	ABALLI	--	--	220 000 260 000	bei F für 1. +2. Tag bei F für 1. bis 14. Tag	Geb.-gew.: < 2250g > 1500g	Ammonium- oxalat
5	BEIS	142 000 104 000	439 000 362 000	250 000 185 000	bei F für 1. bis 14. Tag, bei N für 1. Tag; hier auch tägl.	Zählung jeden 2. Tag Zählung 1. bis 7. T.	Novocain
9	BRÜSTER RICHERT	127 000	260 000	159 500	bei N für 1. Tag		Kokain
11	CINQUE	99 000	448 000	194 460	bei N und F		Kokain
19	FOGEL	156 000	302 000	212 000	bei F über 1 Monat bei 4-tägiger Zählung keine bestimmte Auswahl der Kinder zwei Gruppen: Geb.-gew. < 2200g, > 1700g und < 1700g; minimal unterschiedl. Ergebn.		Reese- Ecker
25	McLEAN CAFFEY	216 000 151 000 (am 63. T.)	360 000 358 000 am 7. T.)	278 000 246 000	bei N ; Alter der Kinder 5 Stunden bis 5 Tage bei F ; Alter der Kinder 2 Tage bis 9 Wochen keine Hämoanalyse der Erythrozyten		Na-Citrat
27	MEDOFF	31 000	197 000	130 000	bei F für 1. bis 3. Tag; Geb.gew.: > 1700g bei Geb.-gew. < 1700g Werte unter 50 000 am 10. bis 20. Tag, keine Blutungen		Reese- Ecker

VI Zusammenfassung

Bei unseren Untersuchungen haben wir an 116 Neugeborenen und 32 Frühgeborenen insgesamt 517 Zählungen der Blutplättchen durchgeführt, die sich in Form von serienmäßigen Zählungen vom Tag der Geburt bis zum 9. Lebenstag erstreckten.

Das Geburtsgewicht der Kinder lag zwischen 1500 g und 3800 g, wobei das Gewicht der Frühgeborenen kleiner oder gleich 2400 g betrug.

Im einzelnen fanden wir folgende Ergebnisse:

1. Ein signifikanter Unterschied auf dem 1%-Niveau der Irrtumswahrscheinlichkeit ist hinsichtlich der Mittelwerte der Thrombozytenzahlen zwischen männlichen und weiblichen Säuglingen innerhalb der Gruppe der Neugeborenen und Frühgeborenen nicht nachweisbar.
2. Die Mittelwerte der Thrombozytenzahlen zeigen in beiden Gruppen während der ersten neun Lebenstage einen Anstieg.

Bei den Neugeborenen lag der Mittelwert am Tag der Geburt bei 159 723 pro mm^3 und schwankte in den ersten 5 Tagen mit nur maximal 60 000 pro mm^3 um den Wert 160 000 pro mm^3 ; es folgt ein stetiger Anstieg bis 257 000 pro mm^3 am 9. Tag.

Bei den Frühgeborenen liegt der Mittelwert am Tag der Geburt mit 145 982 pro mm^3 deutlich niedriger als bei den Neugeborenen. Am 3. und 4. Tag erfolgt ein rascher Anstieg der Thrombozytenzahlen bis auf 192 380 pro mm^3 , der dann flacher aber stetig bis zu einem Wert von 247 304 pro mm^3 am 9. Tag führt und sich damit dem Wert der Neugeborenen nahezu angleicht.

3. Der Vergleich der gesamten (männliche und weibliche Kinder) Gruppe der Neugeborenen mit der gesamten Gruppe der Frühge-

borenen zeigt, daß am 3. Tag auf dem 5%-Niveau und am 4. Tag auf dem 1%-Niveau der Irrtumswahrscheinlichkeit ein signifikanter Unterschied in den Thrombozytenzahlen beider Gruppen besteht. An den genannten Tagen liegen die Zahlen der Frühgeborenen deutlich höher. Vom 6. Tag an ist für beide Gruppen ein paralleler Anstieg zu verfolgen, wobei die Werte der Frühgeborenen zwischen 5000 und 10 000 pro mm^3 höher liegen als bei den Neugeborenen.

4. Die Skala der Thrombozytenzahlen wurde in Klassen zu je 50 000 pro mm^3 unterteilt.
Die Häufigkeitsverteilung, mit der die einzelnen Klassen durch die Werte der neugeborenen und frühgeborenen Kinder besetzt sind, weist für beide Gruppen kein unterschiedliches Verhalten auf.
5. Eine Relation zwischen Körpergewicht und Thrombozytenzahl ist nicht erkennbar.
6. Ein Zusammenhang zwischen Lebensalter in Stunden nach der Geburt und Thrombozytenzahl ist nicht aufzeigbar.

VII Literaturverzeichnis

1. ABALLI, A.J. Platelets Counts in Thriving Pre-mature Infants.
Pediat. 42 : 685-9 (1968)
2. AHLHORN, J. Studie zur direkten, phasenoptischen Thrombozytenzählung.
Zschr. f. klinische Medizin
153 : 154 - 161 (1955)
3. ARENSBURGER, K.E. A Modified Direkt Method for Enumeration and Study of Platelets.
Amer. J. Clin. Path.
25 : 1220 - 3 (1955)
4. BEDDIN, K. Die Thrombozytenfunktion bei hämorrhagischen Diathesen, Thrombosen und Gefäßkrankheiten.
F.K. Schattauer-Verlag, Stuttgart, New York, 1968, S. 13 - 17
5. BEIS, L. The Novocain Method of Counting Thrombocytes in Premature Babies, in Newborns and in Young Children.
Amer. Paed. 194 : 365 - 82 (1960)
6. BJÖRKMAN, S.E. A New Method for Enumeration of Platelets.
Acta. hämat. 22 : 377 - 79 (1959)
7. BRECHER, G. und CRONKITE, E.P. Morphology and Enumeration of Human Blood Platelets.
J. Appl. Physiol. 3 : 365 - 77 (1950)

8. BRECHER, G. und SCHNEIDERMAN, M. und CRONKITE, E.P. The Reproducibility and Constancy of Platelets Count.
Amer. J. Clin. Path.
23 : 15 - 26 (1953)
9. BRÜSTER, H. und RICHERT, J. Vergleichende Untersuchungen einzelner Plättchenzählmethoden.
Kinderärztl. Praxis
32 : 185 - 90 (1964)
10. BURMEISTER, W. und HANSEN, H.G. Zur direkten Bestimmung der Thrombozytenkonzentration des Blutes mit Hilfe des Phasenkontrastmikroskopes.
Klin. Wschr. 33 : 894 - 6 (1955)
11. CINQUE, N.A. Blood Platelets Count in the Premature Subjects Using Two Direct Methods.
Minerva Pediat. 18 : 2121 - 4 (1966)
12. DAVIDSON, E. und TOMLIN, S. Platelet Counts Estimated from Platelet Rich Plasma.
Acta. haemat. (Basel)
28 : 113 - 113 (1962)
13. DERLATH, S. Die direkte phasenoptische Thrombozyten- und Reticulozytenzählung.
Ärztl. Forschung 10 : 552 - 55 (1956)
14. EASTHAM, R.D. Rapid Whole-Blood Platelet Counting Using an Electronic Particle Counter.
J. Clin. Path. 16 : 168 - 9 (1963)
15. EASTHAM, R.D. Simple Method for Separating Platelets from Red Cells before Enumeration with an Electronic Counter.
J. Clin. Path. 18 : 248 - 9 (1965)

16. EASTHAM, R.D. Comparison of Platelets Count
Methods.
J. Med. Lab. Techn.
24 : 315 - 21 (1967)

17. EGGLETON, M.J. Platelet Counting Using the Coulter
und SHARP, A.A. Electronic Counter.
J. Clin. Path. 16 : 164 - 7 (1963)

18. FEISSLY, R. Microscopie par contrastes de phases
und LÜDIN, H. (III. applications a l'hematologie)
Rev. d'Hemat. 4 : 481 (1949)

19. FOGEL, B.J. Platelets Counts in Healthy Pre-
mature Infants.
J. Pediat. 73 : 108 - 10 (1968)

20. GAIDO, P.C. Changes in the Method of Counting
Blood Platelets with Sequestrene.
Minerva Med. 57 : 3353 - 4 (1966)

21. GERARDE, H.W. Direct Counting of Platelets.
Amer. J. Med. Techn.
30 : 205 - 7 (1964)

22. HASCHE, E. Photometrische Thrombozytenzählung
Klin. Wschr. 33 : 950 - 1 (1955)

23. HOLZKNECHT, F. Die Normalwerte der Thrombozyten,
Vergleich einer direkten und indi-
rekten Zählmethode.
Wien. Z. Inn. Med. 44 : 314 - 17
(1963)

24. LORENZ, E. und Über das thrombopenische Zustands-
QUAISER, K. bild im Säuglingsalter.
Österr. Z. Kinderheilk.
9 : 259 - 80 (1954)

25. Mc LEAN, S. und
CAFFEY, J. P. Blood Platelets Counts in Infants and
Young Children.
Amer. J. Dis. Child. 30 : 810 - 28
(1925)
26. MASPES, V. und
JAMRA, M. Direct Method for Platelet Counting
with Study of It's Accuracy.
J. Lab. Clin. Med. 45 : 641 - 47
(1955)
27. MEDOFF, H.S. Platelets Counts in Premature Infants.
J. Pediat. 64 : 287 - 9 (1964)
28. MUSIKHIN, L.S. Accuracy of Calculating Thrombocytes
by Two Different Methods.
Lab. Delo. 2: 112 - 3 (1970)
29. NACHTIGALL, Ch. Vergleichende Thrombozytenzählungen.
Ärztl. Wschr. 11 : 76 - 7 (1956)
30. NEUMANN, H. und
MONREAL, R. Zur Methodik der Thrombozytenzäh-
lung.
Med. Klinik 45 : 18 - 20 (1950)
31. ODESSKAJA, T.A.
SCHITIKOWA, A.S.
PANAJAN, L.P. Increased Accuracy in the Calculating
of Thrombocytes.
Lab. Delo. (po voprosam meditzing)
2 : 78 - 79 (1970)
32. TOTH, G. und
FAY, P. The Blood Platelet Count in Prematures.
Acta. Paediat. Acad. Sei Hung
8 : 225 - 9 (1967)
33. STOBBE, H. und
ROSAM, W. und
HOFER, E. Zur Methodik der Thrombozytenzäh-
lung und über die Normalwerte der
Thrombozyten im Blut.
Dtsch. Gesundh. Wes. 16 : 1520 - 24
(1961)

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. med. H. GRASER für die Überlassung des Themas und für die wertvollen Anregungen bei der Fertigstellung der Arbeit sehr herzlich danken.

Mein Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. med. ALBERS für seine freundliche Unterstützung .

Herrn Prof. Dr. med. MÜLLER vom Anatomischen Institut der Universität Mainz danke ich für seine Mithilfe bei den photographischen Arbeiten und für die Überlassung der Mikroskopierkamera.

Weiterhin gilt mein Dank Frau Dipl. Phys. Dr. HAHN vom Institut für Medizinische Statistik der Universität Mainz für ihre großzügige Hilfestellung.

LEBENS LAUF

Name	M i l l e r
Vorname	Edeltrud
Geburtsdatum	15. Oktober 1944
Geburtsort	Würzburg
Wohnort	6500 Mainz Berlinerstraße 29
Name des Vaters	Dr. med. Richard Miller
Beruf des Vaters	Arzt für Allgemeinmedizin
Name der Mutter	Edeltrud Miller, geb. Langer
Beruf der Mutter	Arzthelferin
Name und Ort der besuchten Schulen	1951 - 1955 Volksschule in Dirmstein 1955 - 1958 Realgymnasium in Grünstadt 1958 - 1965 Realgymnasium der Englischen Fräulein in Aschaffenburg
Abitur	Juli 1965
Hochschulstudium	1965 - 1972 Studium der Medizin an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz
Staatsexamen der Medizin	Juni 1972
Tätigkeit als Medizinalassistentin	August 1972 - Juli 1973, in der chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses in Germersheim und in der internen Abteilung des St. Vincenz-Krankenhauses in Limburg/Lahn
Approbation	1. August 1973
Tätigkeit als Assistenzärztin	August 1973 - März 1974 in der internen Abteilung des St. Vincenz-Krankenhauses in Limburg/Lahn April 1974 - April 1975 in der pädiatrischen Abteilung des St. Marien-Hospitals in Mülheim/Ruhr Mai 1975 - Juli 1975 in der gynäkologischen und geburtshilflichen Abteilung des Marien-Hospitals in Darmstadt seit September 1975 in der Kinderklinik der Städtischen Kliniken in Wiesbaden

